



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CAMPUS II – AREIA-PB
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

IVANCLAYTON ROCHA DE MENEZES

**DIABETES *MELLITUS* JUVENIL EM CÃO SEM RAÇA DEFINIDA – RELATO DE
CASO**

Areia – Paraíba
Novembro de 2018

IVANCLAYTON ROCHA DE MENEZES

**DIABETES *MELLITUS* JUVENIL EM CÃO SEM RAÇA DEFINIDA – RELATO DE
CASO**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Medicina Veterinária pela Universidade
Federal da Paraíba, sob orientação da Prof.
Dra. Ivia Carmem Talieri

Areia – Paraíba
Novembro de 2018

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

M543d Menezes, Ivanclayton Rocha de.

Diabetes mellitus juvenil em cão sem raça definida -
relato de caso. / Ivanclayton Rocha de Menezes. - João
Pessoa, 2018.

52 f. : il.

Orientação: Ivia Carmem Talieri.

Monografia (Graduação) - UFPB/CCA.

1. Endocrinopatia. 2. Insulina. 3. Curva glicêmica. 4.
Hiperglicemia. 5. Glicosúria. I. Talieri, Ivia Carmem.
II. Título.

UFPB/CCA-AREIA

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS – CAMPUS II – AREIA-PB
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Ivanclayton Rocha de Menezes

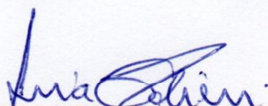
DIABETES *MELLITUS* JUVENIL EM CÃO SEM RAÇA DEFINIDA – RELATO DE
CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Agrárias da Universidade
Federal da Paraíba, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina
Veterinária.

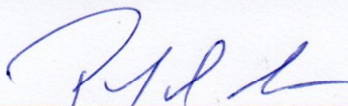
RESULTADO: Aprovado NOTA: 9,7

Areia – PB, 29 de Novembro de 2018

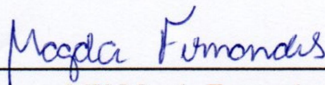
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dra. Ivia Carmem Talieri
Universidade Federal da Paraíba/CCA (orientadora)



MV Me. Rafael Lima de Oliveira
Universidade Federal da Paraíba/CCA (examinador)



MV Magda Fernandes
Universidade Federal da Paraíba/CCA (examinadora)

AGRADECIMENTOS

Um grande homem um dia me ensinou que só se cresce quando se ultrapassa os próprios limites, ensinou que quando chegasse ao que achasse ser o limite, avançasse, não importando a dor, o sofrimento, pois era daí que vinha o fortalecimento. Esse homem se chama José da Silva Duarte, o conhecido “Seu Bola”, meu eterno professor de Judô, que tanto me ensinou durante o tempo que fui seu discípulo. Munido deste sentimento eu enfrentei esse desafio de voltar à faculdade e entre tantas idas e vindas, ladeiras e curvas, noites mal dormidas, cochilos dirigindo, estresse, eu cheguei até aqui, venci, superei aquilo que achava ser meu limite.

Contudo, é preciso fé e força. Fé em si próprio e, principalmente, no grande Criador, a quem agradeço por ter me protegido nestes cinco anos de viagens e por ter me dado sabedoria para enfrentar e vencer em todos os momentos. A minha força se origina do meu seio familiar, minha esposa, meus filhos, irmãos, sogro, sogra, cunhados. Minha meta: o sucesso de meus filhos, Paulo Victor e Ian Clayton; meu combustível: minha esposa, Pollyana Coutinho, que, como uma leoa, carregou toda família nas costas para que eu pudesse chegar aqui. A esta apenas um agradecimento não basta.

Voltando no tempo, não posso deixar de lembrar daqueles que formaram minha base, meus pais Ivan Pinto de Menezes Filho e Ivonete Rocha Menezes. Me deixaram cedo, mas também deixaram irmãos que me mantiveram nos eixos, em especial aquela que deixou o status de irmã para tornar-se minha segunda mãe, Ivonete Pinto. E como a vida é irônica...Até o mesmo nome as duas tinham.

Pela finalização deste ciclo, agradeço em especial minha orientadora, A prof^ª Dr^ª Ivia Carmen Talieri, por ter me aceitado como orientando, as amigas Jocy Késsia, Yathiaia Rolim, Lídia Rangel que sempre me ajudaram nas atividades e compartilharam conversas e conselhos. Aos amigos “azilados”, pelos momentos de descontração e conversação e a todos os demais colegas que de alguma maneira me auxiliaram.

Agradeço ainda a todos os funcionários e residentes do Hospital Veterinário. Em especial agradeço àqueles a quem devo grande parte do meu conhecimento teórico prático, Rafael Lima, Neto Alves, Charles Santos, Carla Fernanda e Magda Fernandes, esta última ainda mais por me ceder e acompanhar o caso do referido trabalho de conclusão.

E, por fim, encerro agradecendo mais uma vez ao Todo Poderoso que tornou tudo isso possível e me fortaleceu para a próxima etapa que está por vir.

“Você não é o que diz ser, não é o
que gostaria de ser e muito menos o
que os outros dizem. Você é o que faz
de fato e os resultados que
conquistou”.

(Paulo Vieira)

RESUMO

MENEZES, Ivanclyton Rocha de, Universidade Federal da Paraíba, Novembro de 2018.

Diabetes *mellitus* juvenil em cão sem raça definida – relato de caso.

Orientadora: Profa. Dra. Ivía Carmem Talieri.

O Diabetes *mellitus* juvenil é bastante raro e representa menos de 1% de todos os casos de diabetes canino diagnosticados, tendo como principais causas hipoplasia e aplasia das ilhotas pancreáticas, além da atrofia idiopática do pâncreas. Em cães ocorre predominantemente o DM tipo 1, relacionado à incapacidade de produção de insulina pelo pâncreas endócrino, podendo ainda ocorrer em concomitância com outras afecções que exacerbem os sinais clínicos ou dificultem o tratamento, como doenças inflamatórias e endócrinas. O tratamento básico consiste em insulinoterapia, controle dietético, redução do peso corporal, se o cão estiver com excesso de peso, exercício diário, cessação de drogas diabetogênicas e controle de problemas simultâneos ou subjacentes. Este relato descreve um caso de Diabetes *mellitus* juvenil em um cão, macho, oito meses de idade, SRD, levado para consulta no Hospital Veterinário do CCA da UFPB. O animal apresentava os quatro sinais clínicos clássicos do DM, poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. Apresentava ainda sensibilidade abdominal à palpação, áreas alopecicas em pescoço, dorso e membros, hiperpigmentação, pústulas, colaretes epidérmicos, comedões em região abdominal e catarata imatura bilateral. Nos exames complementares apresentou hiperglicemia, elevada glicosúria, discreta cetonúria, hipostenúria, concentrações aumentadas de ALT, albumina sérica e de proteína total, discreta anemia arregenerativa normocítica hipocrômica, discreta neutrofilia relativa e absoluta e linfopenia relativa. Além disso, ainda apresentava infecção por *Demodex canis*. Foi instituído tratamento com insulina NPH, 0,35 UI/kg, por via subcutânea, BID, imediatamente após a alimentação que foi modificada para uma dieta rica em fibras e amido, além de caminhadas diárias de 20 a 30 minutos de duração e o tratamento das afecções concomitantes. O animal teve melhora significativa, porém ainda não houve estabilização da curva glicêmica, sendo necessário, ainda, correção na terapia e investigação de possíveis fatores que alterem a resposta à insulina.

Palavras-Chave: Endocrinopatia; Insulina; Curva glicêmica; Hiperglicemia; Glicosúria.

ABSTRACT

MENEZES, Ivanclyton Rocha de, Universidade Federal da Paraíba, November 2018.

Juvenile Diabetes *mellitus* in a dog without defined race - case report.

Leader: Profa. Dra. Ivia Carmem Talieri.

Juvenile Diabetes *mellitus* is very rare and represents less than 1% of all cases of canine diabetes diagnosed, mainly due to hypoplasia and aplasia of the pancreatic islets, in addition to idiopathic atrophy of the pancreas. In dogs, type 1 DM predominates, related to the incapacity of insulin production by the endocrine pancreas, and may also occur in concomitance with other conditions that exacerbate clinical signs or make treatment difficult, such as inflammatory and endocrine diseases. The basic treatment consists of insulin therapy, dietary control, reduction of body weight, if the dog is overweight, daily exercise, cessation of diabetogenic drugs and control of simultaneous or underlying problems. This report describes a case of juvenile Diabetes *mellitus* in a male dog, eight months old, mixed breed, taken to the Veterinary Hospital of the CCA of the UFPB. The animal had the four classical clinical signs of DM, polyuria, polydipsia, polyphagia and weight loss. It also had abdominal tenderness, alopecia areas in the neck, back and limbs, hyper pigmentation, pustules, epidermal collars, comedones in the abdominal region and bilateral immature cataract. In the complementary exams, hyperglycemia, elevated glycosuria, mild ketonuria, hypostenuria, elevated ALT concentrations, serum albumin and total protein, mild hypochromic normocytic areregenerative anemia, mild relative and absolute neutrophilia, and relative lymphopenia were observed. In addition, he still had *Demodex canis* infection. Treatment with NPH insulin, 0.35 IU / kg, subcutaneously, BID, was instituted immediately after the feeding that was modified to a diet high in fiber and starch, in addition to daily walks of 20 to 30 minutes duration and treatment of concomitant conditions. The animal had a significant improvement, but there was still no stabilization of the glycemic curve, and it is necessary, also, correction in the therapy and investigation of possible factors that alter the insulin response.

Key-Words: Endocrinopathy; Insulin; Glycemic curve; Hyperglycaemia; Glycosuria.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Estrutura molecular da pró-insulina e sua conversão pela quebra do Peptídeo C	12
Figura 2 Esquema simplificado de ação de insulina.....	17
Figura 3 Curvas glicêmicas pós-prandiais de cães mediante o consumo de dietas com diferentes fontes de amido.....	32
Figura 4 Cão SRD, oito meses de idade, com suspeita de Diabetes <i>mellitus</i> , apresentando apatia, 6% de desidratação, escore corporal 2 e áreas de alopecia e hiperpigmentação.....	37
Figura 5 Cão SRD, oito meses de idade, com suspeita de Diabetes <i>mellitus</i> , apresentando catarata imatura bilateral	37
Figura 6 Primeira curva glicêmica de cão, SRD, de oito meses de idade com Diabetes <i>mellitus</i> realizada após uma semana de tratamento com insulina NPH na dosagem de 0,35 U/kg, SC, BID imediatamente após as refeições.....	40
Figura 7 Curva glicêmica de cão, SRD, de oito meses de idade, com Diabetes <i>mellitus</i> realizada 110 dias após a primeira curva. O animal estava recebendo tratamento com insulina NPH, na dosagem de 0,5 U/Kg, SC, BID, imediatamente após as refeições.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Diferenças na sequência de aminoácidos da insulina entre espécies.....	13
Tabela 2 Prevalência dos sinais clínicos em cães diagnosticados com Diabetes <i>mellitus</i>	22
Tabela 3 Insulinas comumente usadas em cães e gatos	28
Tabela 4 Eritrograma apresentando discreta anemia arregenerativa normocítica hipocrômica	38
Tabela 5 Leucograma apresentando discreta neutrofilia relativa e absoluta e linfopenia relativa.....	38

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	11
2.1 Pâncreas Endócrino	11
2.2 Insulina	11
2.2.1 Estrutura e Composição.....	11
2.2.2 Distribuição e Excreção.....	13
2.2.3 Regulação da Secreção	13
2.2.4 Ações Biológicas.....	15
2.3 Diabetes <i>mellitus</i> em cães e gatos	18
2.3.1 Classificação	18
2.3.2 Epidemiologia	20
2.3.3 Sinais Clínicos.....	21
2.3.4 Diagnóstico e Exames Complementares	23
2.3.5 Tratamento	25
2.3.6 Complicações Crônicas Associadas a DM	35
3. RELATO DE CASO	36
4. DISCUSSÃO	43
5. CONCLUSÃO.....	48
REFERÊNCIAS.....	49

1. INTRODUÇÃO

Endocrinopatias são bastante comuns na medicina veterinária, como resultado de desordens hormonais que, em cães e gatos, de acordo com Rijnberk & Kooistra (2010), podem ser agrupadas em seis grandes categorias: produção hormonal deficiente; produção hormonal excessiva; resistência à ação hormonal; anormalidade no transporte hormonal; e, anormalidades que acometem as glândulas endócrinas, mas que não alteram a sua função.

O Diabetes *mellitus* (DM) é uma endocrinopatia resultante da indisponibilidade da insulina para o funcionamento normal das células do corpo, a qual pode ser causada pela degeneração ou citotoxicidade imunomediada das células β nas ilhotas pancreáticas, eficiência reduzida do hormônio devido à formação de anticorpos anti-insulina ou de complexos inativos, secreção inadequada por influência de outros órgãos endócrinos (MCGAVIN; ZACHARY, 2009).

Vários fatores podem estar envolvidos na etiopatogenia do DM nos cães, sendo os mais importantes: predisposição genética, pancreatite, insulinite imunomediada, obesidade, infecções, antagonismos hormonais (hiperadrenocorticism, acromegalia, diestro), doenças intercorrentes (insuficiência renal, cardiopatias), fármacos (glicocorticoides, aloxana e estreptozotocina), amiloidose nas ilhotas pancreáticas, hiperlipidemia (NELSON, 2004a; MAIOCHI *et al.*, 2015).

Com base no defeito da secreção da insulina, na deficiência de sua ação, ou ambos o DM tem sido classificado em dois tipos principais: o tipo 1, resultado da incapacidade das ilhotas pancreáticas em secretar insulina, e o tipo 2 resultante da ação deficiente da insulina nos tecidos (REUSCH *et al.*, 2010).

A insulina é o hormônio anabólico mais importante no corpo. Sua principal função é garantir o armazenamento de glicose como glicogênio, aminoácidos como proteína, e ácidos graxos como gordura, evitando o catabolismo de reservas de nutrientes. Regula numerosos processos metabólicos através da ligação de receptores de superfície celular de alta afinidade. Esses receptores são amplamente distribuídos por todo o corpo e são encontrados em tecidos em que a insulina medeia a captação de glicose (músculo e tecido adiposo), bem como naqueles em que não (fígado, cérebro, rins e eritrócitos) (REUSCH *et al.*, 2010).

A deficiência de insulina causa a diminuição da utilização de glicose, aminoácidos e ácidos graxos pelos tecidos, e estimula a glicogenólise e a gliconeogênese hepática acelerada, causando hiperglicemia. O aumento da concentração de glicose no sangue excede a

capacidade das células tubulares dos rins de reabsorver glicose, resultando em glicosúria e nos sinais clínicos clássicos de poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso (NELSON, 2004b).

É uma doença bastante comum em cães, acometendo cerca de 5% desta espécie que frequentam clínicas e hospitais veterinários. A maioria dos casos relatados é de cães idosos, sendo a prevalência maior para fêmeas e para cães de raças de pequeno porte, como Poodle miniatura, Dachshund e Terriers. O DM é menos comum em cães jovens, mas pode ocorrer como consequência de atrofia idiopática do pâncreas, da aplasia das ilhotas pancreáticas ou de pancreatite aguda. (MCGAVIN; ZACHARY, 2009)

Este presente trabalho teve como objetivo relatar um caso clínico de Diabetes *mellitus* em um filhote de cão sem raça definida, de 8 meses de idade, diagnosticado no Hospital Veterinário Universitário da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Areia – PB.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 PÂNCREAS ENDÓCRINO

O pâncreas é um órgão com importantes funções endócrinas e exócrinas. Está localizado nos segmentos epigástrico e mesogástrico da cavidade abdominal, possuindo um lobo direito duodenal, que é fino e delgado, e um lobo esquerdo esplênico, menor e grosso. Unidos em um corpo pancreático, apresenta o formato da letra “V”, cujo ápice encontra-se localizado caudo-medial ao piloro (REUSCH *et al.*, 2010; SANTOS, 2012).

O pâncreas endócrino é composto pelas ilhotas de Langerhans dispersas entre os ácinos pancreáticos que possuem a função secretora exócrina. Dentro dessas ilhotas são encontrados quatro tipos celulares com funções diferentes: as células β , secretoras de insulina; as células α , secretoras de glucagon; as células δ , secretoras de somatostatina; e, as células F, que secretam polipeptídeo pancreático (NELSON, 2004a).

As ilhotas são altamente vascularizadas com capilares fenestrados, o que aumenta a permeabilidade. Um sistema porta ilhota-acinar comunica os tecidos pancreáticos endócrino e exócrino. Por esse motivo acredita-se que o sangue proveniente das ilhotas flui para os capilares acinares antes de sair do pâncreas e que os hormônios das ilhotas tenham um papel na regulação do pâncreas exócrino. As ilhotas são inervadas por fibras simpáticas e parassimpáticas que influenciam a liberação de hormônios pancreáticos (REUSCH *et al.*, 2010).

2.2 INSULINA

Nas células β do pâncreas é produzido um hormônio polipeptídico, a insulina, cuja função principal é regular os níveis de glicose no sangue conduzindo a captação de glicose nos tecidos e armazenamento como glicogênio ou lipídios. Em espécies ou grupos taxonômicos familiares com baixa concentração de glicose no sangue, como ruminantes funcionais e carnívoros, a insulina também desempenha um papel fundamental na promoção da absorção de aminoácidos (SQUIRES, 2003).

2.2.1 ESTRUTURA E COMPOSIÇÃO

A insulina é sintetizada no retículo endoplasmático rugoso como pré-pró-insulina e convertida posteriormente em pró-insulina pela remoção de um pequeno peptídeo. A molécula ativa é formada a partir da clivagem do peptídeo C de 23 aminoácidos no aparelho

de Golgi (Figura 1). A insulina consiste de dois polipeptídeos, uma cadeia A de 21 aminoácidos e uma cadeia B de 30 aminoácidos, que são ligados por pontes dissulfeto (Figura 1). A sequência de aminoácidos da insulina é muito semelhante entre os vertebrados, com pequenas alterações principalmente nas posições 8, 9 e 10 da cadeia A e na posição 30 da cadeia B (MARTIN; CRUMP, 2003; PÖPPL, 2003; SQUIRES, 2003; SANTOS, 2012).

Embora não se saiba que função biológica o peptídeo C apresente, ele pode ser importante na avaliação da capacidade funcional do pâncreas endócrino, uma vez que é cossecretado com a insulina, possui uma meia vida maior e sofre menos influências do meio que a insulina (JERICÓ; MARCO, 2011).

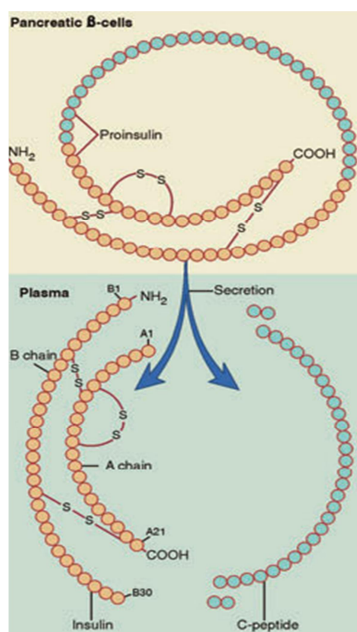


Figura 1: Estrutura molecular da pró-insulina e sua conversão pela quebra do peptídeo C. Fonte: Clinical Endocrinology of Dogs and Cats (REUSCH *et al.*, 2010).

A estrutura da insulina vem sendo mantida ao longo da evolução das espécies de modo que poucas alterações têm sido verificadas entre diferentes espécies de mamíferos, sendo as atividades da insulina pouco espécie-específica. Das espécies domésticas, a insulina felina é mais semelhante à bovina, divergindo apenas na posição 18 da cadeia A, e difere das insulinas canina e suína em três aminoácidos. A insulina canina é semelhante à insulina humana, diferindo apenas na posição 30 da cadeia B e é idêntica à insulina suína (Tabela 1). Essas informações são de suma importância para a escolha da insulinoterapia mais adequada em casos de DM (REUSCH *et al.*, 2010; SANTOS, 2012).

Tabela1: Diferenças na sequência de aminoácidos da insulina entre espécies. Fonte: Adaptado de Clinical Endocrinology of Dogs and Cats (REUSCH *et al.*, 2010).

ESPÉCIE	A8	A10	A18	B30
Humana	Thr	Ile	Asn	Thr
Suína	Thr	Ile	Asn	Ala
Canina	Thr	Ile	Asn	Ala
Bovina	Ala	Val	Asn	Ala
Felina	Ala	Val	His	Ala

2.2.2 DISTRIBUIÇÃO E EXCREÇÃO

No jejum, o pâncreas humano secreta cerca de 20 µg de insulina por hora na circulação portal, mantendo uma concentração entre 50 a 100 µUI/ml nessa região e em torno de 12 µUI/ml na periferia. A maior parte dessa insulina encontra-se livre na circulação, enquanto uma pequena fração está ligada a proteínas transportadoras (JERICÓ; MARCO, 2011).

A meia-vida da insulina no plasma é de aproximadamente, 5 a 8 minutos, sendo metabolizada principalmente pelo fígado e rins (REUSCH *et al.*, 2010; PÖPPL, 2013). Em condições basais, 60% do *clearance* total da insulina sofre catabolização hepática. O restante sofre, predominantemente, ação renal (30% do *clearance* total), muscular, do tecido adiposo e do intestino grosso (10% da *clearance* total) (JERICÓ; MARCO, 2011; SANTOS, 2012).

2.2.3 REGULAÇÃO DA SECREÇÃO

A glicose é o substrato biológico mais importante na estimulação da secreção da insulina. Duas hipóteses explicam tal relação. Na primeira, a glicose estimularia a secreção através da ligação em receptores na superfície das células β liberando os seus grânulos por exocitose; na segunda, o metabolismo da glicose no interior destas células geraria compostos intermediários que agiriam como sinalizadores para liberação da insulina. (JERICÓ; MARCO, 2011). De acordo com Reusch *et al.* (2010), a glicose é transportada para as células β através da proteína transportadora de glicose GLUT2 permitindo um equilíbrio rápido entre as concentrações de glicose extracelular e intracelular. Dentro das células β, a glicose é metabolizada (fosforilação pela glucoquinase e produção de piruvato) para produzir ATP. O

aumento na relação ATP:ADP é seguido pelo fechamento de canais de potássio sensíveis ao ATP na membrana da célula β , impedindo que os íons de potássio a deixem. Isso causa despolarização da membrana e abertura de canais de cálcio na membrana. O aumento do cálcio citosólico desencadeia a liberação de insulina (PÖPPL, 2013).

Situações crônicas de hiperglicemia, com a concentração sérica de glicose acima de 500 mg/dl podem resultar numa insensibilidade a esses mecanismos, resultando numa diminuição da taxa de secreção de insulina, o que é conhecido como glicotoxicidade (JERICÓ; MARCO, 2011).

Aminoácidos essenciais como arginina, lisina e leucina também estimulam a secreção de insulina, porém os mecanismos que promovem essa ação ainda são desconhecidos (MANTIN; CRUMP, 2003; JERICÓ; MARCO, 2011). Lipídeos e seus metabólitos, corpos cetônicos e ácidos graxos podem possuir papel primário na estimulação da secreção da insulina em animais na dependência de dietas ricas nesses nutrientes (JERICÓ; MARCO, 2011).

Vários outros hormônios pancreáticos influenciam a secreção de insulina direta ou indiretamente. A amilina é um peptídeo de 37 aminoácidos de cadeia simples que é co-ligado a insulina. Vários efeitos da amilina são de relevância fisiológica e contribuem para a regulação do metabolismo de nutrientes. Eles incluem inibição da ingestão de alimentos, modulação da liberação de glucagon e atraso do esvaziamento gástrico. Ela pode desempenhar um papel no desenvolvimento de Diabetes *mellitus* tipo 2 humano e felino (MARTIN; CRUMP, 2003).

O glucagon, um peptídeo de cadeia única de 29 aminoácidos, pode desempenhar um papel importante no DM. É um imprescindível hormônio catabólico que atua em conjunto com a insulina para manter a concentração normal de glicose no sangue. Após a ingestão de alimentos, a secreção de insulina aumenta para conservar energia e prevenir a hiperglicemia. À medida que o intervalo após a ingestão de alimentos aumenta e a glicose no sangue começa a diminuir, o glucagon é secretado para prevenir a hipoglicemia e mobilizar reservas de energia. As alterações na proporção de insulina para glucagon são largamente controladas pela concentração de glicose no sangue e, em menor grau, pela concentração de aminoácidos. Há sinalização parácrina entre a insulina e o glucagon, de modo que a insulina inibe a secreção de glucagon e o glucagon estimula a liberação de insulina (MARTIN; CRUMP, 2003; REUSCH *et al.*, 2010).

A somatostatina é um peptídeo com 14 aminoácidos que foi identificado em muitos tecidos. Possui um efeito inibitório na absorção e digestão e na motilidade do trato gastrointestinal. É um inibidor parácrino potencialmente importante da secreção de insulina e glucagon (MARTIN; CRUMP, 2003; REUSCH *et al.*, 2010).

A presença de glicose no trato gastrointestinal estimula a produção de hormônios gastrointestinais como o polipeptídeo inibitório gástrico (GIP), a secretina, a gastrina, a colecistoquinina (CCK), a enteroglucagina, o glucagon-like peptídeo-1 e glucagon-like peptídeo -2 (GLP-1 e GLP-2), os quais atuam diretamente aumentando a secreção de insulina pelas células β . (MARTIN; CRUMP, 2003; JERICÓ; MARCO, 2011).

A estimulação de fibras parasimpáticas promovem a liberação de insulina devido a ação da acetilcolina em receptores muscarínicos das células β , ao passo que as catecolaminas, liberadas após a estimulação de fibras simpáticas, atuando sobre receptores α -adrenérgicos no pâncreas, inibem (MARTIN; CRUMP, 2003; REUSCH *et al.*, 2010; JERICÓ; MARCO, 2011). Assim, fatores de estresse, como exercícios, hipóxia, hipotermia, queimaduras e cirurgia podem suprimir a liberação de insulina pela atuação das catecolaminas sobre os receptores α -adrenérgicos (MARTIN; CRUMP, 2003).

Outro fator, a hipercalcemia ou a administração de ionóforos de cálcio, estimulam a secreção de insulina, enquanto a hipocalcemia ou a administração de bloqueadores dos canais de cálcio, funcionam como inibidores da secreção de insulina (MARTIN; CRUMP, 2003).

2.2.4 AÇÕES BIOLÓGICAS

O maior efeito da insulina é aumentar a permeabilidade da membrana à glicose e, embora os mecanismos sejam diferentes a insulina também facilita a absorção de aminoácidos, potássio, fosfato e magnésio (MARTIN; CRUMP, 2003)

A insulina regula numerosos processos metabólicos através da ligação a receptores de superfície celular de alta afinidade. O receptor de insulina é uma proteína transmembrana tetramérica, composta de duas subunidades α e duas subunidades β ligadas por ligações dissulfeto. As subunidades α são extracelulares e contêm domínios de ligação à insulina, enquanto as subunidades β penetram através da membrana celular (Figura 2). O receptor de insulina pertence ao grande grupo de receptores de tirosina quinase. Eles medeiam sua atividade transferindo grupos fosfato para resíduos de tirosina em proteínas alvo intracelulares (REUSCH *et al.*, 2010; PÖPPL, 2013).

O transporte da glicose é facilitado em vários tecidos por uma família de proteínas transportadoras de glicose (GLUT). Em humanos, foram identificadas pelo menos 14 proteínas GLUT diferentes, nomeadas na ordem de sua descoberta, GLUT 1–14. A GLUT-4 é a principal transportadora responsiva à insulina e é encontrada quase exclusivamente no tecido muscular e adiposo. A ligação de glicose ao seu receptor inicia cascatas de ativação resultando na translocação da GLUT-4 para a membrana celular, que se funde à insulina e facilita o influxo de glicose (Figura 2). As proteínas fosforiladas pelo receptor de insulina são chamadas moléculas de substrato receptor de insulina (IRS). Estas agem como proteínas de ancoragem entre o receptor e uma complexa rede de moléculas sinalizadoras intracelulares que participam da síntese de glicogênio, proteínas e lipídios, bem como a regulação da expressão de vários genes (Figura 2) (MARTIN; CRUMP, 2003; REUSCH; ROBBEN; KOOISTRA, 2010; SANTOS, 2012).

Em poucos segundos após a insulina se ligar ao seu receptor, as chamadas ações rápidas de insulina levam à captação celular de glicose, aminoácidos, nucleotídeos, potássio e fosfato. Ações intermediárias ocorrem em poucos minutos, afetando principalmente o metabolismo de proteínas e glicose, seguido, várias horas depois, por ações que dizem respeito ao metabolismo lipídico (REUSCH *et al.*, 2010; JERICÓ; MARCO, 2011).

Quando os níveis de insulina diminuem, as moléculas de GLUT-4 são removidas da membrana celular e, em vários outros órgãos, como cérebro, fígado, rins e trato intestinal, a captação de glicose é independente de insulina e ocorre por meio de outras proteínas GLUT (MARTIN; CRUMP, 2003; REUSCH *et al.*, 2010).

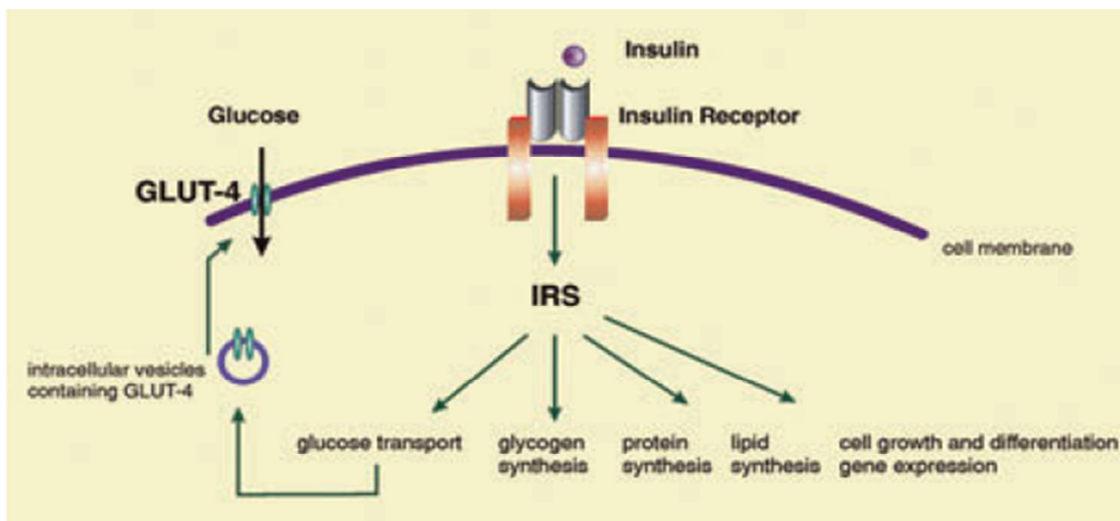


Figura 2: Esquema simplificado de ação de insulina. Fonte: Clinical Endocrinology of Dogs and Cats (REUSCH; ROBBEN; KOOISTRA, 2010).

No tecido adiposo, a insulina promove a síntese de lipídeos e inibe a sua catabolização. Ela ativa as enzimas piruvato-desidrogenase e acetil-CoA-carboxilase, responsáveis pela síntese de ácidos graxos a partir do precursor acetil-coenzima A (acetil-CoA), e promove, ainda, o aumento dos níveis de glicerol-3-fosfato, necessários à esterificação dos ácidos graxos em triglicéridos. A insulina também aumenta a atividade da lipoproteína lipase, localizada no endotélio de capilares de tecidos extra-hepáticos, promovendo a entrada de ácidos graxos no tecido adiposo (MARTIN; CRUMP, 2003; REUSCH *et al.*, 2010).

A insulina estimula a síntese de proteínas e inibe a degradação, promovendo um balanço positivo de nitrogênio. O principal antagonista da insulina é o glucagon. Este atua predominantemente no fígado, aumentando a gliconeogênese e a glicogenólise. A insulina e o glucagon agem em conjunto após a ingestão de proteínas. Ambos são liberados quando os aminoácidos aumentam no plasma. A insulina provoca uma diminuição na taxa de glicose e de aminoácidos no sangue, enquanto o glucagon se opõe à diminuição da glicose ao estimular a gliconeogênese hepática. Essa interação permite crescimento e sobrevivência em dietas ricas em proteína e gordura (NELSON 2004a; REUSCH *et al.*, 2010; PÖPLL, 2013).

Hormônios diabetogênicos podem levar à exaustão temporária das células β das ilhotas pancreáticas por possuírem uma ação antagônica à insulina. Os principais são os glicocorticóides, a adrenalina, o glucagon e o hormônio do crescimento. Concentrações plasmáticas aumentadas de qualquer um destes hormônios, devido à secreção excessiva, a danos na degradação ou à administração exógena, resultarão no antagonismo à insulina nos

tecidos periféricos ou ao favorecimento da gliconeogênese e glicogenólise hepáticas, hiperinsulinemia, e tolerância prejudicada à glicose (DE FARIA, 2007).

2.3 DIABETES *MELLITUS* EM CÃES E GATOS

2.3.1 CLASSIFICAÇÃO

Ainda não há nenhum critério internacionalmente aceito para a classificação do diabetes em cães e gatos e, assim como em humanos, tem sido classificado com base na capacidade secretória das células beta pancreáticas. A maioria dos casos humanos de diabetes se enquadra em duas grandes categorias, agora denominados DM tipo 1 e DM tipo 2. O tipo 1 está relacionado a incapacidade de produção de insulina pelo pâncreas endócrino e o tipo 2 se refere à resistência insulínica pelas células receptoras. Atualmente, é assumido que o diabetes em cães é geralmente semelhante ao tipo 1 e o diabetes em gatos ao tipo 2 (DE FARIA, 2007; REUSCH *et al.*, 2010; SANTOS, 2012).

A. DM TIPO 1

O DM tipo 1 é causado por uma deficiência absoluta de secreção de insulina, sendo que as lesões mais comuns em cães são a redução no número e tamanho das ilhotas pancreáticas, o decréscimo do número de células β dentro destas ilhotas, a vacuolização e a degeneração hidrópica das células β (NELSON, 2004b).

A destruição autoimune das células β mediada por células T é um dos fatores mais descrito e a presença de autoanticorpos circulantes relacionados às ilhotas, como autoanticorpos de células de ilhotas (ICA), anticorpos de insulina (IA), autoanticorpos de ácido glutâmico descarboxilase (GAD) e anticorpos anti-tirosina fosfatase (IA-2) são evidências desse fator. Existe também a possibilidade do desenvolvimento do DM tipo 1 herdado sem evidência de autoimunidade, o idiopático (Reusch *et al.*, 2010; Maiocchi *et al.*, 2015). Ainda, a destruição das células β pode ocorrer secundariamente a uma pancreatite aguda ou crônica reincidente, administração de drogas citotóxicas, como aloxano ou estreptozotocina, pancreatectomia, obesidade e infecções virais como parvovirose canina (NELSON, 2004b; DE FARIA, 2007).

Evidências sugerem que pessoas afetadas por DM tipo 1 possuem alterações na regulação da imunidade intestinal e, ao que tudo indica, o sistema imune intestinal desempenha um papel importante na patogênese da doença, já que o intestino e o pâncreas provavelmente são imunologicamente e anatomicamente ligados, sofrendo influência de

fatores ambientais como microflora intestinal, infecções e fatores dietéticos. Como exemplo, proteínas do leite de vaca provocam alterações na regulação da imunidade intestinal e têm sido apontadas como fatores de risco para o desenvolvimento da DM tipo 1. (RAND *et al.*, 2004)

Hipoplasia e aplasia das ilhotas pancreáticas, além da atrofia idiopática do pâncreas são descritas como causas de DM em cães jovens (MCGAVIN; ZACHARY, 2009).

B. DM TIPO 2

Este tipo é caracterizado por dois defeitos: resistência à insulina e disfunção das células β . Ambos estão geralmente presentes no momento do diagnóstico, embora seja incerto qual distúrbio é primário. Os principais locais de resistência à insulina são fígado, músculo e tecido adiposo (FELDMAN; NELSON, 2004; NELSON 2004a; REUSCH *et al.*, 2010; PÖPPL, 2013).

A resistência à insulina em humanos tem uma forte base genética, além de estar relacionada com obesidade, sedentarismo, certos medicamentos e altos níveis de glicose. A obesidade é um assunto de intensa pesquisa, em particular desde a descoberta de que o tecido adiposo é um órgão ativo que libera grandes quantidades de ácidos graxos não-esterificados (NEFA) e várias proteínas, chamadas adipocinas. Alguns destes últimos, como a adiponectina e possivelmente a leptina, podem melhorar a sensibilidade à insulina, mas outros, como NEFAs e citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-6, induzem ou pioram a resistência à insulina (REUSCH *et al.*, 2010). Veiga (2005) relata que animais obesos necessitam de uma maior concentração de insulina para manter a glicemia dentro dos padrões de normalidade, o que pode levar a exaustão das células β com o tempo, reduzindo a secreção de insulina, além de diminuir a translocação da GLUT-4 para a membrana.

Alguns gatos podem apresentar predisposição para desenvolver intolerância à glicose. Nesses animais a obesidade pode aumentar ainda mais o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 ao longo do tempo (RAND *et al.*, 2004).

A deposição de amilóides específicos da ilhota, como o polipeptídeo amilóide da ilhota (PPAI), representa outro potencial causador do DM tipo 2 nos gatos (NELSON, 2010). Reusch *et al.* (2010), ainda acrescentam lipotoxicidade e glicotoxicidade como fatores responsáveis pela diminuição da secreção de insulina.

C. OUTROS TIPOS

Praticamente exclusiva da espécie felina, o DM transitório ainda não tem seu mecanismo totalmente esclarecido, porém alguns gatos diabéticos, em tratamento com insulina ou hipoglicemiantes orais podem, de forma gradual ou súbita, entrar em remissão diabética, ocorrendo uma resolução espontânea do diabetes (REUSCH *et al.*, 2010). Teoricamente esses animais encontram-se em um estado diabético subclínico, que se torna clínico quando o pâncreas é estressado pela administração de fármacos, doenças pancreáticas ou que antagonizam a insulina (NELSON; COUTO, 2006).

Ainda, cadelas de idade mais avançada podem desenvolver, ocasionalmente, diabetes associado ao diestro ou à gestação (também designada por DM gestacional), pois a progesterona tem efeito antagônico sobre a insulina (FELDMAN; NELSON, 1996; FALL, 2010).

Aproximadamente 10 a 20% dos felinos diabéticos estão na categoria de outros tipos específicos de diabetes, como DM secundário à destruição pancreática por neoplasia pancreática ou por pancreatite grave e recorrente. O DM secundário pode, também, resultar de doenças endócrinas, como hiperadrenocorticismismo e hipersomatotropismo (acromegalia); ou da administração de certos fármacos, como os glicocorticóides e os progestágenos (acetato de megestrol), os quais que antagonizam a ação da insulina e causam exaustão da função pancreática (REUSCH *et al.*, 2010; SANTOS, 2012).

Doenças dentais estão associadas com a diminuição da sensibilidade à insulina, podendo ser um fator de risco significativo para o desenvolvimento de DM. O tratamento de doença periodontal em felinos com DM, frequentemente, está associado com o melhor controle glicêmico e redução nas doses de insulina (RAND *et al.*, 2004).

2.3.2 EPIDEMIOLOGIA

O Diabetes *mellitus* é uma endocrinopatia comum no cão, com incidência de aproximadamente 5%, sendo a maioria dos casos espontâneos de ocorrência em cães adultos a idosos, porém é duas vezes mais frequente nas fêmeas (MCGAVIN; ZACHARY, 2009). Destes, o DM tipo 1 é o mais comum, sendo responsável por quase 100% dos casos. Já para os felinos o DM tipo 1 representa cerca de 50 a 60% dos casos. A DM tipo 2 é pouco frequente no cão, mas ocorre em 30 a 50% dos casos de DM dos felinos. (NELSON, 2004a)

McGavin e Zachary (2009) relatam que raças de pequeno porte, como Poodles miniatura, Dachshunds e Terriers são mais susceptíveis ao desenvolvimento de DM, porém quaisquer raças podem apresentar a doença.

Nelson (2004a) fez uma relação das raças de maior e menor risco para desenvolver DM, baseado em análises do Veterinary Medical Database de 1970 a 1993. As raças que demonstraram maior risco foram: Australian Terrier, Schnauzer Miniatura e Standard, Bichon Frisé, Spitz, Fox Terrier, Poodle Miniatura, Samoieta, Cairn Terrier e Keeshond. As raças de menor risco foram: Pastor Alemão, Pastor de Shetland, Colies, Golden Retriever, Cocker Spaniel, Pastor Australiano, Labrador Retriever e Dobermann.

Poppl e Gonzalez (2005) expõem o Poodle e o Fox Terrier como raças de maior probabilidade para desenvolver DM. Além de citar uma predisposição familiar para os Rottweilers.

Matheus (2017) descreveu que, durante o período de nove anos, em um estudo envolvendo a avaliação de exames laboratoriais de cães com diagnóstico de atendidos pelo Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade do Rio Grande do Sul, foram diagnosticados 193 caninos com a doença, os quais iniciaram tratamento insulínico. A idade dos animais diabéticos no momento do diagnóstico variou de dois a dezessete anos, com pico de prevalência aos nove anos de idade. Do total dos 193 animais, 136 (70,5%) eram fêmeas e 57 (29,5%) eram machos. Das fêmeas, 64 (52,9%) eram castradas, e dos machos, 28 eram castrados (50,9%). As raças estavam distribuídas da seguinte maneira: dois Basset Hound e dois Lhasa Apso (1% cada), três pacientes de cada raça entre Bichón Frisé, Pug, Buldogue Francês, Scottish Terrier, Cocker Spaniel (1,6% cada), quatro animais de cada raça entre Rotweiller, Shih-Tzu e Yorkshire (2,1% cada), cinco exemplares da raça Beagle (2,6%), sete pacientes de cada uma das raças Maltês e Pinscher (3,6% cada), onze cães Labradores (5,7%), quatorze Schnauzer (7,3%), dezesseis Dachshund (8,3%), sessenta e seis Poodle (34,2%) e trinta e seis cães sem raça definida (18,7%).

Em Elkhounds, raça originária do norte da Noruega, o Diabetes *mellitus* é quase exclusivamente diagnosticado em cadelas, respondendo por 97% dos casos relatados. Além de serem predispostos ao diabetes *mellitus* gestacional. Acredita-se que causado pelo aumento da progesterona e do GH durante o diestro (FALL, 2010).

Em cães filhotes e jovens o DM é raramente diagnosticado e representa menos de 1% de todos os casos de diabetes canino (JOUVION *et al.*, 2006; ATKINS *et al.*, 1988; MINKUS, *et al.*, 1997).

2.3.3 SINAIS CLÍNICOS

Os quatro sintomas típicos do Diabetes *mellitus* são poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. Cerca de 50% dos cães diabéticos desenvolvem catarata nos primeiros seis meses e cerca de 80% em 16 meses após o diagnóstico, aparecendo muitas vezes antes mesmo dos sintomas típicos. Há potencial de ocorrer uveíte induzida pela lente (uveíte facogênica) e o risco de ruptura da cápsula parece ser particularmente alto em cães com catarata que progride rapidamente. O desenvolvimento de sinais clínicos dependem da duração e da gravidade do diabetes e de possíveis doenças concomitantes, como pancreatite, infecções ou outras endocrinopatias (REUSCH *et al.*, 2010).

O cão diabético pode ser obeso, com peso normal ou abaixo do peso. O pelo pode estar sem brilho e apresentar hepatomegalia a palpação. Os cães com diabetes complicados por cetoacidose ou síndrome não-cetótica hiperosmolar são geralmente apresentados com sintomas de letargia, anorexia, ingestão de água reduzida e vômitos (REUSCH *et al.*, 2010).

Os indivíduos com outra doença concomitante ou subjacente, como por exemplo, pancreatite, hiperadrenocorticismismo ou acromegalia, podem manifestar sinais clínicos adicionais ou exarcebados (NELSON, 2004a).

Pöppl & Gonzalez (2005) descreveram a prevalência dos sinais clínicos que motivaram a procura pelo veterinário em um estudo com 20 cães diagnosticados com DM (tabela 2).

Tabela 2: Prevalência dos sinais clínicos em cães diagnosticados com Diabetes *mellitus*. Fonte: PÖPPL; GONZALEZ (2005).

Sinal Clínico	Número de casos	Porcentagem
Poliúria	12	85,7
Polidipsia	9	64,3
Perda de peso	7	50
Anorexia	5	35,7
Vômitos	5	35,7
Polifagia	4	28,6
Apatia	4	28,6
Catarata/Cegueira abrupta	3	21,4
Outros	2	14,3

No gato pode ocorrer neuropatia periférica, a qual se manifesta por fraqueza dos membros posteriores, dificuldade em saltar e postura plantígrada. Raramente afeta os

membros anteriores. Muitas vezes, quer por negligência ou subestimação dos outros sinais clínicos mais característicos, a dificuldade em andar e saltar ou a cegueira súbita são os estímulos que conduzem os tutores à consulta (NELSON, 2004a; REUSCH *et al.*, 2010).

Animais não tratados ou tratados inadequadamente podem desenvolver cetoacidose diabética (CAD) (NELSON, 2004a). Contudo, alguns animais podem desenvolver CAD mesmo recebendo injeções diárias de insulina, podendo haver algum distúrbio simultâneo, como pancreatite, infecção, insuficiência renal e outras endocrinopatias (NELSON; COUTO, 2006).

Estes animais podem apresentar um aumento nas concentrações circulantes de hormônios diabetogênicos (adrenalina, glucagon, cortisol, hormônio de crescimento) e tais hormônios somados a um meio metabólico alterado (ácidos graxos e aminoácidos livres, acidose metabólica) aumentam a resistência à insulina, estimulando a lipólise, levando à cetogênese, e a gliconeogênese, que piora a hiperglicemia. Assim ocorre aumento da mobilização de ácidos graxos dos triglicerídeos estocados no tecido adiposo e desvio no metabolismo hepático a partir da síntese de gordura para oxidação da gordura e cetogênese (NELSON, 2004a).

As cetonas continuam a se acumular no sangue sobrecarregando o sistema tampão, causando piora progressiva da acidose metabólica. As cetonas no meio extracelular ultrapassam o limiar de reabsorção tubular renal, contribuindo para diurese osmótica e aumento da excreção de solutos, resultando na perda excessiva de eletrólitos e água, conduzindo à contração do volume, à superperfusão dos tecidos e à azotemia pré-renal. O aumento da osmolalidade plasmática provoca desvio da água para fora das células, levando a desidratação celular. Assim, as consequências da CAD são acidose grave, hiperosmolaridade, diurese osmótica, desidratação e desarranjos eletrolíticos (NELSON, 2004a).

2.3.4 DIAGNÓSTICO E EXAMES COMPLEMENTARES

Para o diagnóstico do DM, além dos sinais clínicos descritos, é necessário a comprovação da hiperglicemia e glicosúria persistentes no jejum. Em qualquer diabético a avaliação laboratorial mínima para a instituição do tratamento e avaliação do prognóstico deve incluir urinálise com cultura bacteriana, glicemia em jejum, hemograma completo, dosagem sérica de lipase, creatinina sérica, proteína total, albumina, alanina amino-transferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA) (NELSON, 2004a).

A glicose sanguínea elevada pode ser identificada em exames de sangue na ausência de sinais clínicos consistentes. Nesses casos, o paciente pode ser classificado como de risco para o desenvolvimento de DM, porém é necessário que se descarte hiperglicemia por estresse. Também é preciso estar ciente de que os sinais clínicos de Pu/Pd não se desenvolvem até que a concentração da glicemia exceda o limiar tubular renal para o aparecimento de glicose na urina. A glicosúria, normalmente, só se desenvolve quando a concentração de glicose excede aproximadamente 200 mg/dL em cães e 250 a 300 mg/dL em gatos (FELDMAN; NELSON, 2004; NELSON, 2004a; REUSCH *et al.*, 2010; BEHREND *et al.*, 2018).

O hemograma de um animal com diabetes não complicado está, geralmente, normal. No entanto, pode estar presente anemia e leucograma de estresse, com aumento dos neutrófilos segmentados e linfopenia ou, em caso de pancreatite ou infecção, pode ocorrer uma leucocitose por neutrofilia, com a presença de neutrófilos tóxicos (NELSON, 2004a; REUSCH *et al.*, 2010).

No painel bioquímico de casos não-complicados é comum encontrar em hiperglicemia, hipercolesterolemia, lipemia, atividade da ALT e FA tipicamente aumentadas. Na urinálise a densidade pode apresentar-se maior que 1,025, glicosúria, cetonúria variável, proteinúria, bacteriúria (NELSON, 2004a; PÖPPL, 2013).

A mensuração da frutossamina sérica é um método de diagnóstico alternativo, que funciona como um bom marcador para a detecção de hiperglicemia persistente e para diferenciar dos casos transitórios de hiperglicemia por estresse, comum nos gatos. A frutossamina é o produto de uma reação irreversível entre os grupos glicose e amino nas proteínas plasmáticas e reflete a concentração média de glicose no sangue nas primeiras duas semanas, sendo uma das principais ferramentas de controle em longo prazo da glicemia em animais diabéticos. A sua concentração sérica não é afetada por mudanças em curto prazo na concentração de glicose no sangue, porém os níveis elevados de frutossamina indicam hiperglicemia crônica nos últimos 7 a 9 dias. Os intervalos de referência de normalidade são cerca de 200 a 350 $\mu\text{mol/L}$ (REUSCH *et al.*, 2010; SANTOS, 2012; BELTRAME, 2015; MAIOCHI, 2015).

2.3.5 TRATAMENTO

O objetivo da terapia é permitir que o animal tenha boa qualidade de vida, eliminando os sintomas e sinais do diabetes *mellitus* e prevenindo complicações em curto prazo, como a hipoglicemia e a cetoacidose (REUSCH *et al.*, 2010; BEHREND *et al.*, 2018), restabelecendo a homeostase do metabolismo de proteínas, lipídios e carboidratos (DE FARIA, 2007). Não é necessário manter níveis normais ou quase normais de glicose no sangue, pois a maioria dos cães e gatos diabéticos se adaptam a glicemia variando entre 270 mg/dL antes da administração de insulina e 90 mg/dL no tempo do nadir da glicose (REUSCH *et al.*, 2010). Contudo, para Crivellente e Borin-Crivellente (2012), o objetivo da insulino terapia é manter a glicemia entre 100 mg/dL e 250 mg/dL.

O tratamento básico consiste em terapia com insulina, controle dietético, redução do peso corporal se o cão estiver com excesso de peso, exercício diário, cessação de drogas diabetogênicas e controle de problemas simultâneos ou subjacentes (REUSCH *et al.*, 2010).

A. Insulinoterapia

A maioria das insulinas disponíveis no mercado são formas monocomponentes, de origem animal mista, com uma combinação de aproximadamente 90% de origem bovina e 10% de origem suína; ou, monoespecífica, 100% bovina ou 100% suína; ou, produzidas por tecnologia DNA recombinante (análogos da insulina humana), com elevado grau de pureza e, consequentemente, baixa antigenicidade. Essas preparações comerciais de insulina estão disponíveis em três categorias, em função da velocidade, da duração e da intensidade de ação, após a sua administração parenteral, podendo ser de ação rápida, intermediária ou lenta (FELDMAN; NELSON, 2004; JERICÓ; MARCO, 2011; SANTOS, 2012).

O período de ação está relacionado à solubilidade da insulina, a qual é determinada, principalmente, pelo estado físico (amorfo ou cristalino, tamanho dos cristais), conteúdo de zinco, associação com proteínas e pela natureza do tampão (JERICÓ; MARCO, 2011; SANTOS, 2012).

A insulina solúvel (cristalina, transparente) em pH neutro, designada por Regular ou Neutra é a mais rapidamente absorvida e metabolizada (menor duração de ação, 4-6 h) quando injetada por via subcutânea (SC), apresentando ação em 30 minutos. Esta também é a única que pode ser usada por via intravenosa (IV) e pela via intramuscular (IM), sendo de grande utilidade no tratamento intensivo e emergencial de cães com cetoacidose diabética (JERICÓ; MARCO, 2011).

As outras formas de ação intermediária ou lenta, encontram-se na forma de suspensões turvas em pH neutro (precipitações), com protamina em tampão de fosfato e/ou com concentrações variáveis de zinco em tampão de acetato. Este grupo inclui a NPH, de ação intermediária, e a PZI, de ação longa (FELDMAN; NELSON, 2004; NELSON, 2004a; JERICÓ; MARCO, 2011; SANTOS, 2012).

A insolubilidade relativa da insulina, combinada com o zinco em tampão acetato, retardam a absorção a partir do local de injeção. Nas suspensões amorfas (insulina semilenta) as partículas são pequenas, solúveis e a absorção é mais rápida. Já as suspensões cristalizadas (insulina ultralenta), as partículas/cristais são maiores e a duração da ação mais prolongada. A insulina de ação lenta resulta de uma combinação das suspensões amorfa e cristalina (aproximadamente, 70% de ultralenta e 30% semilenta), obtendo-se uma mistura estável, cuja absorção e tempo de ação são intermediários e muito semelhante aos da insulina NPH (FELDMAN; NELSON, 2004; JERICÓ; MARCO, 2011; SANTOS, 2012; PÖPPL, 2013).

Apenas duas insulinas são atualmente aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) para uso em cães e gatos. Uma delas é a suspensão de insulina porcina de zinco (Vetsulin® - Merck Animal Health, EUA) , aprovada para ambas as espécies, e outra a insulina humana recombinante protamina zinco ou insulina PZI (Prozinc® - Boehringer Ingelheim Animal Health, EUA), aprovada para gatos. Esta última é considerada pelos clínicos como uma insulina de ação prolongada.. Membros da Força-Tarefa sobre estudos em Diabetes *mellitus* comumente usam insulina lenta suína em cães e glargina (Lantus® - Sanofi, Alemanha) em gatos, reconhecendo que outras opções aceitáveis empregadas por muitos veterinários incluem NPH em cães e PZI em gatos (BEHREND *et al.*, 2018).

A insulina humana NPH é bastante utilizada (a cada 12 horas) por sua fácil obtenção no mercado, reduzida antigenicidade e adequada farmacodinâmica, com início do efeito de 30 a 120 minutos após a aplicação e duração média do efeito de 12 horas (PÖPPL *et al.*, 2006)

Behrend *et al.* (2018), apresenta a dose da insulina NPH em cães variando entre 0,25 - 0,5 UI/kg, BID. A terapia pode ser iniciada com 0,25 UI/Kg, BID, em cães com glicemia abaixo de 360 mg/dL e com 0,5 UI/Kg, BID, para cães com glicemia acima de 360 mg/dL (FELDMAN; NELSON, 2004; PÖPPL, 2013). Crivellente e Borin-Crivellente (2012) preconizam a dose variando de 0,25 – 2,2 UI/Kg, BID.

Nelson (2009) em um estudo com 133 gatos diabéticos teve um índice de melhora dos sinais clínicos de 85%, em 45 dias de tratamento, com a administração de insulina PZI na dose de 0,22 a 0,66 UI/kg, BID, SC.

As opções de insulina comumente usadas, de acordo com Behrend *et al.* (2018), estão listadas na Tabela 3.

A glargina surge como uma insulina com potencial de uso para cães, porém, Buchaim e Bettini (2010) apontam, em um trabalho com 5 cães diagnosticados com DM tipo 1 que ela foi ineficaz, pois não foi possível estabilizar a glicose sanguínea em valores entre 100 a 250 mg/dL durante 20 à 24 horas/dia. Além disso, houve flutuações na glicemia, que gerou picos e vales durante a curva glicêmica. Não foi possível estabilizar a densidade urinária < 1025, com a glicosúria persistindo e contribuindo para a desidratação e agravamento do quadro. Observou-se que não houve redução da polidipsia e polifagia, bem como ganho de peso.

Já em gatos, a glargina, na dose de 0,5 UI/kg, BID, é considerada a melhor opção (CRIVELLENT E BORIN-CRIVELLENT, 2012).

Tabela 3: Insulinas comumente usadas em cães e gatos. Fonte: Adaptado de BEHREND *et al.* (2018).

Insulina	Descrição	Nome comercial	Status de aprovação FDA	Pico de ação e duração do efeito	Dose inicial	Concentração	Comentários
Lente (ação intermediária)	Suspensão porcina insulina-zinco	Vetsulin (Merck Animal Health)	Cães e gatos	Gatos: Nadir: 2-8 h Duração: 8-14 h Cães: Nadir: 1-10 h Duração: 10-24 h	Gatos: 0,25-0,5 UI/kg BID (não exceder 3U por gato Cães: 0,25-0,5 UI/kg BID	U - 40	Comumente usado em cães; seringas de injeção (em incrementos de 0,5 U ou 1 U) disponíveis para cães e gatos. Necessário agitar bem. NOTA: Em cães, o fabricante recomenda uma dose inicial de 0,5 U / kg SID
Glargina (longa ação)	DNA Recombinante com origem na insulina humana	Lantus (Sanofi)	Não aprovada	Gatos: Nadir: 12-14 h Duração: 12-24 h Cães: Nadir: 6-10 h Duração: 12-20 h	Gatos: 0,5 UI/kg BID se Glicemia > 360 mg/dL e 0,25 UI/kg BID se glicemia< 360mg/dL	U – 100, U - 300	Comumente usado em gatos; use apenas U-100 (U-300 disponível); opção potencial em cães.
PZI (longa ação)	DNA Recombinante com origem na insulina humana	Prozinc(Boehringer Ingelheim Animal Health)	Gatos	Gatos: Nadir: 5-7 h Duração: 8-24 h Cães: Nadir: 8-12 h	Gatos: 1-2 U por gato BID Cães: 0,25-0,5 UI/kg BID	U-40	Comumente usado em gatos; não é comumente usado em cães. Alguns médicos acreditam que, para cães, uma dose inicial de 0,25 U / kg é apropriada e 0,5 U / kg devem ser reservados para diabéticos potencialmente desafiadores.
NPH (ação intermediária)	Recombinante Insulina Humana	Novolin (Novo Nordisk) Humulin (Lilly)	Não Aprovada	Cães: Nadir: 0,5-8,5 h Duração: 4-10 h	Cães: 0,25-0,5 UI/kg BID	U - 100	Opção para cães; raramente recomendado para gatos devido à curta duração do efeito. Considere usar a extremidade inferior da dose inicial para um cão grande e a extremidade superior para um cão pequeno.
Detemir (longa ação)	DNA Recombinante com origem na insulina humana	Levenir (Novo Nordisk)	Não Aprovada	Gatos: Nadir: 12-14 h Duração: 12-24 h	Gatos: 0,5 UI/kg BID se glicemia > 360 mg/dL e 0,25 UI/kg BID se a Glicemia<360 mg/dL. Cães: 0,10 UI/kg BID	U - 100	Muito potente em cães (é necessária cautela); usado em cães e gatos; adequado para cães em que a NPH e lente têm curta duração de atividade.

B. Agentes Terapêuticos Não Insulínicos

Sulfonilureias

As sulfoniluréias são divididas nas de primeira geração (tolbutamida, acetoexamida, tolazamida e clorpropamida) e nas de segunda geração (glipizida, glibenclamida ou gliburida, gliclazida, glimepirida), sendo estas últimas cem vezes mais potentes e com menos efeitos colaterais. As de primeira geração ligam-se ionicamente às proteínas plasmáticas, podendo ser desacopladas por drogas com cargas iônicas como sulfonamida, fenilbutazona e salicilato. As de segunda geração ligam-se não ionicamente às proteínas transportadoras, apresentando maior biodisponibilidade e sendo menos sujeitas a interferências e variações (*JERICÓ; MARCO, 2011*).

Elas agem aumentando a sensibilidade das células β à glicose, aumentando assim a secreção de insulina, e aumentando a resposta dos tecidos-alvo à atuação da insulina. Todas as sulfoniluréias são metabolizadas pelo fígado, sendo os metabólitos resultantes excretados pela urina. Da biotransformação resultam metabólitos menos ativos ou inativos. A única exceção é a acetoexamida, que é convertida num metabolito mais ativo, a hidroxihexamida. A excreção destes metabólitos se dá por via renal (tolazamida e glipizida), via biliar (clorpropamida e tolbutamida) ou por ambas (gliburida e acetoexamida) (*JERICÓ; MARCO, 2011; SANTOS, 2012*).

Como a ação destes fármacos ocorre, principalmente, nas células β funcionais, a eficácia se restringe a casos de DM tipo 2. Em cães e gatos o medicamento de escolha tem sido a glipizida na dose de 0,24-0,5 mg/kg BID e em gatos a dose recomendada é de 5 mg/animal BID (eficácia de 65%). Em gatos, a eficácia da droga pode ficar prejudicada em casos onde ocorre hiperglicemia por tempo prolongado que pode levar a uma insensibilidade das células β (glicotoxicidade), sendo necessário insulino terapia primariamente para controle da glicemia (*JERICÓ; MARCO, 2011*).

Segundo Behrend *et al*, (2018), a dose inicial é de 2,5 mg/gato por via oral, BID, podendo ser aumentada para 5 mg/gato, BID, se uma resposta inadequada for observada após duas semanas. Se nenhuma resposta for observada após 4-6 semanas, a terapia com insulina deve ser instituída.

Os efeitos adversos após a administração oral incluem colestase, hipoglicemia e vômito, existindo ainda uma preocupação de que a glipizida possa contribuir para a progressão da DM e amiloidose pancreática (*BEHREND et al., 2018*).

Inibidores da α -glucosidase

Os inibidores da α -glucosidase, são utilizados para inibir a absorção intestinal de glicose pelo bloqueio as enzimas digestivas, α -amilase e α -glucosidases (glicoamilase, sucrase, maltase e isomaltase) reduzindo a hiperglicemia pós-prandial. A acarbose tem sido usada em gatos juntamente com insulina e uma dieta pobre em carboidratos, pode também ser usada em cães associada a insulinoaterapia para ajudar a melhorar o controle glicêmico e para diminuir a dose de administração exógena de insulina. Como agente único, a acarbose raramente é suficiente, especialmente em cães, e diarreia é um possível efeito colateral (SANTOS, 2012; BEHREND *et al*, 2018).

Incretinas

A hipótese das incretinas foi criada a partir de estudos que relataram uma maior resposta insulínica à glicose oral em contraposição a uma concentração equivalente de glicose intravenosa. Assim, postulou-se que essas substâncias secretadas pelo intestino em resposta a alimentação estimulavam a produção de insulina. Posteriormente essas substâncias vieram a ser conhecidas e os dois principais hormônios incretinas estudados são o Polipeptídeo Inibitório Gástrico (GIP) e o Peptídeo 1 tipo Glucagon (GLP-1) (CHACRA, 2006; REUSCH *et al.*, 2010; SANTOS, 2012).

Ambas as incretinas estimulam a secreção de insulina e a produção de células β , porém em pacientes com DM tipo 2, principal alvo do tratamento com as incretinas, a secreção do GIP é preservado enquanto a do GLP-1 se deteriora, justificando sua reposição terapêutica. (CHACRA, 2006; REUSCH *et al.*, 2010; SANTOS, 2012).

O GLP-1, naturalmente secretado por células L no íleo e no cólon, é capaz de estimular a secreção de insulina e suprimir a secreção de glucagon, desacelerar o esvaziamento intestinal, tem efeito de saciedade no sistema nervoso central, reduzindo o consumo de alimentos, aumenta a concentração das células β e mantém suas funções, melhora a sensibilidade à insulina e amplia a eliminação de glicose (CHACRA, 2006).

O GLP-1 pode ser utilizado em gatos juntamente à terapia com a insulina glargina e dieta. Nesses animais, o GLP-1 aumenta a secreção de insulina, protege as células β de oxidação e injúria tóxica, além de promover a expansão da população destas células, ainda retarda o esvaziamento intestinal e aumentar a saciedade. Em cães, e também em gatos,

promove o controle do diabetes pela supressão do glucagon. Atualmente, embora mais pesquisas sejam necessárias, os resultados mais promissores foram relatados em gatos tratados com exenatide ER e em cães com liraglutide (BEHREND *et al.*, 2018).

C. Manejo Alimentar

Animais diabéticos devem receber uma dieta que minimize e estenda a onda glicêmica pós-prandial e favoreça o reestabelecimento rápido e fácil da glicemia. A principal fonte de glicose é o amido e sua digestibilidade depende de fatores intrínsecos, como a inacessibilidade física e resistência dos grânulos a atividade enzimática (a depender da composição de amilose e amilopectina), e fatores extrínsecos, como tempo de trânsito intestinal, concentração de amilase disponível para a quebra do amido e a presença de outros componentes da dieta que retardem a hidrólise enzimática (CARCIOFI *et al.*, 2008).

O amido é o principal nutriente que determina a onda pós-prandial da glicemia e a resposta insulínica correspondente. Assim, quanto mais rápida e completa for a sua digestão mais rápido e mais intenso será o pico glicêmico (TESHIMA, 2010). Dessa forma, a velocidade da digestão e absorção influencia na flutuação da glicemia. Assim, a presença de amido de digestão lenta favorece a menor flutuação da glicemia pós-prandial e melhor ajuste entre absorção de glicose e a ação da insulina administrada. Carciofi *et al.* (2008) testaram diferentes fontes de amido na dieta de cães saudáveis e diferenças importantes na resposta glicêmica foram observadas (Figura 3). O sorgo demonstrou ter uma absorção lenta, levando a menores flutuações da glicemia.

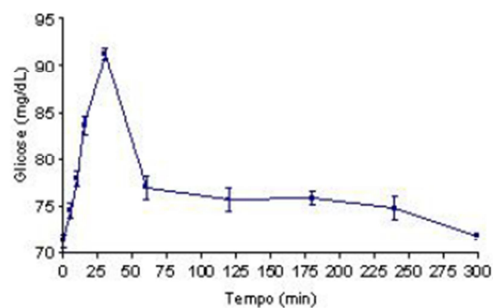


Figura 2: Curva glicêmica pós-prandial mediante consumo de dieta a base de farinha de mandioca (média \pm erro padrão da média).

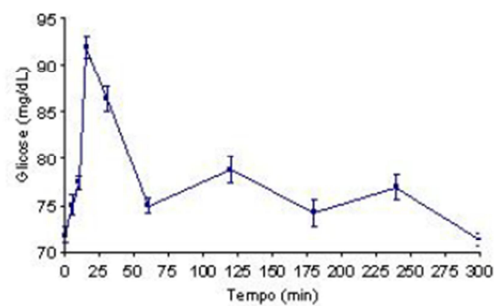


Figura 3: Curva glicêmica pós-prandial mediante consumo de dieta a base de milho (média \pm erro padrão da média).

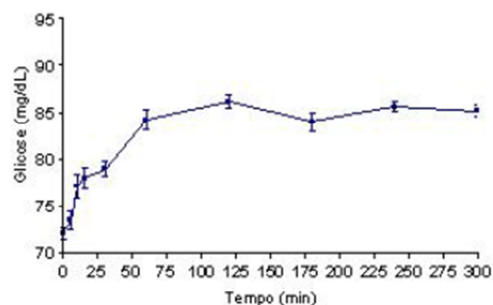


Figura 4: Curva glicêmica pós-prandial mediante consumo de dieta a base de sorgo (média \pm erro padrão da média).

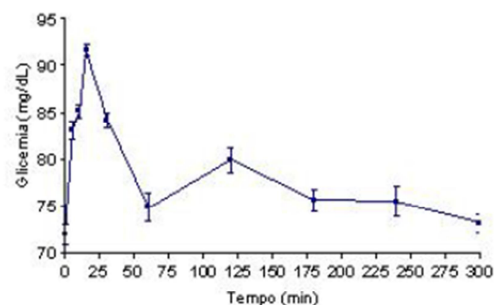


Figura 5: Curva glicêmica pós-prandial mediante consumo de dieta a base de quirera de arroz (média \pm erro padrão da média).

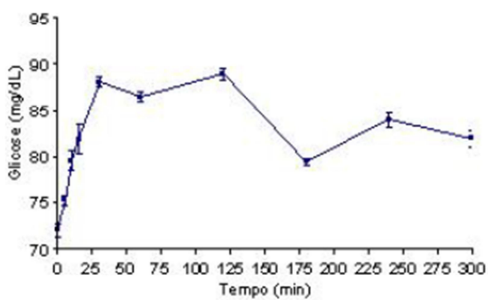


Figura 6: Curva glicêmica pós-prandial mediante consumo de dieta a base de lentilha (média \pm erro padrão da média).

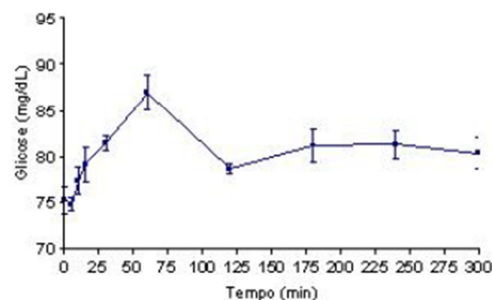


Figura 7: Curva glicêmica pós-prandial mediante consumo de dieta a base de ervilha (média \pm erro padrão da média).

Figura 3: Curvas glicêmicas pós-prandiais de cães mediante o consumo de dietas com diferentes fontes de amido (CARCIOFI *et al.*, 2008).

O arroz, a ervilha e a mandioca possuem uma absorção rápida, porém também apresentam poucas flutuações na curva glicêmica. A rápida absorção pode ser corrigida com o uso de fibras na dieta, provocando retardo do esvaziamento gástrico dos nutrientes e retardo da absorção intestinal dos nutrientes (NELSON, 2004a).

Da Silva Júnior *et al.* (2005) encontraram, em dieta baseada em arroz, maior digestibilidade da matéria seca e do amido, assim como também a maior glicemia e menor flutuação glicêmica, quando comparado às dietas baseadas em milho e sorgo.

O controle das flutuações glicêmicas parece ser melhor com a utilização de fibras insolúveis (ricas em lignina e celulose) do que com fibras solúveis (ricas em gomas e pectinas), porém essas dietas não devem ser administradas em cães ou gatos magros ou emaciados, pois pode interferir no ganho de peso (NELSON, 2004a).

D. Exercício Físico

O exercício aumenta a captação muscular de glicose, diminui a resistência à insulina, induz à diminuição dos níveis de triglicerídeos e colesterol, melhorando o perfil lipídico, melhora a hipertensão arterial, contribui para a redução do peso, em animais obesos, além da sensação de bem-estar físico e psíquico (ARAÚJO; BRITO; CRUZ, 2000).

A rotina de exercícios deve ser diária, de preferência no mesmo horário e uma redução na dose de insulina pode ser necessária para evitar hipoglicemia, o que exige ensaio e erro. Exercícios extenuantes e esporádicos podem causar hipoglicemia grave e devem ser evitados (NELSON, 2004a). Além de que o estresse provocado promove a liberação de catecolaminas que estimulam receptores α -adrenérgicos nas ilhotas pancreáticas, inibindo ainda mais a liberação de insulina, de essencial importância principalmente nos casos de diabetes tipo 2, onde ainda há produção de insulina (MARTIN; CRUMP, 2003).

Contudo, é necessário que os tutores tenham sempre em mãos uma fonte de glicose de absorção rápida à ser fornecida ao animal em casos de hipoglicemia (FELDMAN; NELSON, 2004).

E. Monitoramento

Para o controle da glicemia dos pacientes em casa é necessário que os tutores registrem informações sobre o apetite do cão, comportamento geral, peso, quantidade de urina e quantidade de água. Mensurações da glicemia pré-prandial diárias são interessantes e podem ser realizadas pelos tutores diariamente com o uso de um glicosímetro portátil (NELSON, 2004; FELDMAN; NELSON, 2004a; PÖPPL, 2013).

O objetivo geral de monitorar gatos e cães diabéticos é controlar os sinais clínicos, evitando a hipoglicemia e mantendo a glicemia abaixo do limiar de filtração renal (NELSON, 2004a; FELDMAN; NELSON, 2004; REUSCH *et al.*, 2010).

Para tal, deve-se realizar curva glicêmica sempre: após a primeira dose de um novo tipo de insulina; em 7–14 dias depois de uma mudança de dose de insulina; pelo menos a cada três meses, mesmo em diabéticos bem controlados; sempre que os sinais clínicos se repetirem em um paciente controlado; e quando há suspeita de hipoglicemia (BEHREND *et al.*, 2018).

Para construir uma curva glicêmica, a glicemia é geralmente medida a cada 1 ou 2 horas, durante o intervalo entre as injeções de insulina (isto é, durante 12 horas se a insulina for administrada duas vezes por dia e durante 24 horas se a insulina for administrada uma vez por dia) (NELSON, 2004a, BEHREND *et al.*, 2018).

Ao usar glargina em gatos, a glicose sanguínea deve ser monitorada a cada 3-4 horas. No entanto, quando a glicemia é 150 mg/dL em ambos, gatos e cães, durante qualquer curva, a glicemia deve ser medida de hora em hora devido ao risco de hipoglicemia (BEHREND *et al.*, 2018).

Uma curva glicêmica deve estabelecer a duração do efeito do tratamento, o tempo do pico de ação da insulina, a menor glicemia (nadir) e a gravidade das flutuações na concentração da glicose sanguínea (NELSON, 2004a). O nadir ideal é uma glicemia entre 80 e 150 mg/dL. A maior glicemia deve estar próxima de 200 mg/dL em cães e 300 mg/dL em gatos (BEHREND *et al.*, 2018).

A hiperglicemia por si só pode não ser um fator de descontrole, pois o estresse pré-coleta do sangue pode causar elevações na glicemia do paciente. Neste caso, a melhor alternativa é a dosagem da frutossamina sérica (FELDMAN; NELSON, 2004).

O efeito Somogyi refere-se à hipoglicemia seguido por hiperglicemia acentuada. E resulta de uma resposta fisiológica quando a dose de insulina faz com que a glicemia seja menor que 60 mg/dL ou quando a concentração de glicose diminui rapidamente, fazendo com que hormônios contra-reguladores como cortisol, epinefrina e glucagon sejam liberados. A hiperglicemia geralmente ocorre rapidamente e pode ser seguida por um período de resistência à insulina. Nesses casos, a dosagem de insulina deve ser diminuída e, uma vez que o nadir seja 80 mg/dL, os hormônios contra-reguladores não mais interferirão (NELSON, 2004a; FELDMAN; NELSON, 2004; PÖPPL, 2013; BEHREND *et al.*, 2018).

2.3.6 COMPLICAÇÕES CRÔNICAS ASSOCIADAS A DM

Complicações crônicas a médio e longo prazo estão diretamente correlacionadas com a gravidade e duração da hiperglicemia. Um quadro de DM mal ou insuficientemente controlado, com grande flutuação e persistência de valores altos de glicemia, será responsável pelo aparecimento de várias complicações (NELSON, 2004a; REUSCH *et al.*, 2010).

As complicações clínicas mais frequentes são catarata, uveíte anterior, infecções bacterianas, especialmente do trato urinário devido à glicosúria, pancreatite, cetoacidose, lipidose hepática e neuropatia periférica em gatos, esta podendo acometer também os cães, porém em menor prevalência. Outras complicações podem surgir com menos frequência, como nefropatia diabética, retinopatia diabética, insuficiência pancreática exócrina, gastroparesia, diarreia diabética e dermatopatia diabética (SANTOS, 2012).

3. RELATO DO CASO

Um cão sem raça definida, pelagem fulva, macho, com oito meses de idade, pesando 5,7 kg, procedente da cidade de Bananeiras- PB, foi atendido no Hospital Veterinário do Centro de Ciências Agrárias (CCA) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) com queixa de apatia, polifagia, perda de peso e alopecia.

O tutor relatou que o animal teria sido resgatado, com aproximadamente 45 dias, muito magro com aproximadamente dois meses de idade e desde então passou a alimentá-lo com cuscuz, arroz, frango e carne. O animal vivia em sítio com mais dois cães e um gato hígidos. O tutor negou a realização de vacinas antivirais e afirmou ter feito aplicação de ivermectina a 1%, por via subcutânea, porém não soube informar a dosagem.

Durante a anamnese foi relatado que o animal bebia muita água e urinava em grande quantidade de volume, apresentava o olho esbranquiçado e esbarrava em móveis ao mover-se dentro de casa. Relatou também a presença de pulgas e carrapatos.

No exame físico o animal estava alerta, em postura quadrupedal, com escore corporal 2 e desidratação de 6% (Figura 4). A temperatura retal era de 38,3°C, frequência respiratória de 20 mpm, frequência cardíaca de 84 bpm. A única alteração observada à palpação dos linfonodos foi o aumento do pré-escapular esquerdo. As mucosas oral e oculares apresentavam-se róseas claras e o animal apresentava hepatomegalia e sensibilidade à palpação abdominal. Na pele haviam áreas alopécicas em face, pescoço, dorso e membros, hiperpigmentação, pústulas, colaretes epidérmicos e comedões em região abdominal. Na avaliação dos olhos, o reflexo pupilar estava presente em ambos os olhos, porém o reflexo de ameaça estava ausente no olho esquerdo e diminuído no olho direito, nos quais foram diagnosticados catarata madura e imatura, respectivamente (Figura 5).



Figura 4: Cão SRD, oito meses de idade, com suspeita de Diabetes mellitus, apresentando apatia, desidratação, escore corporal 2 e áreas de alopecia e hiperpigmentação na face, pescoço e tronco, atendido no Hospital Veterinário da UFPB.

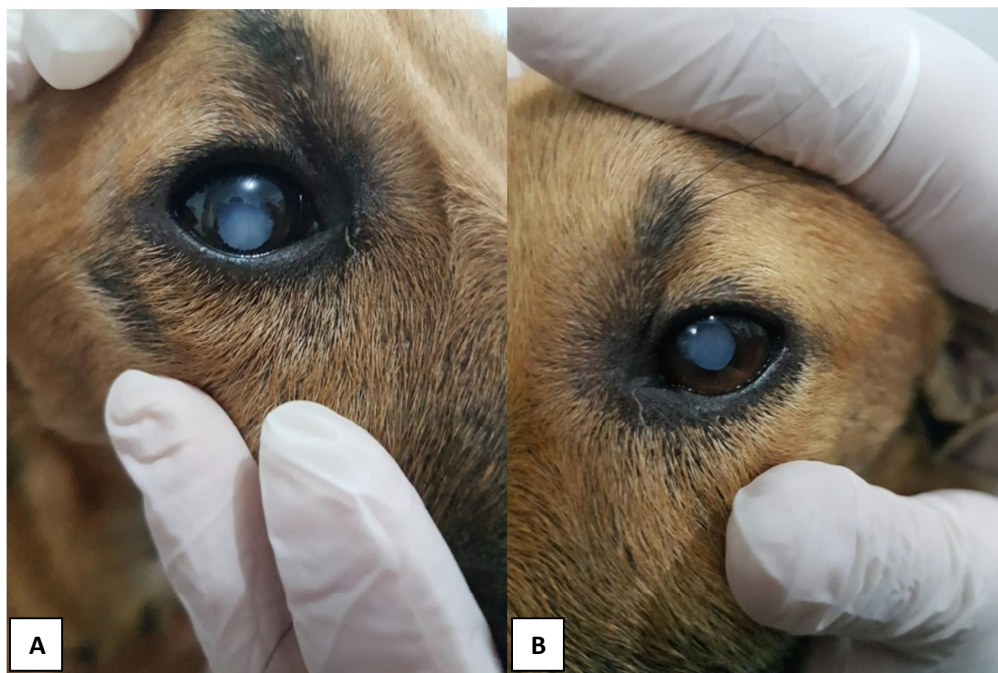


Figura 5: Cão SRD, oito meses de idade, com suspeita de Diabetes mellitus, apresentando catarata imatura no olho direito (A) e catarata madura no olho esquerdo (B), atendido no Hospital Veterinário da UFPB.

Realizou-se a mensuração da glicemia em jejum por meio do glicosímetro AccuChek Active® (Roche, Brasil), utilizando amostra de sangue venoso. O resultado foi de 303mg/dL, confirmando hiperglicemia. No hemograma o cão apresentava discreta anemia arregenerativa normocítica hipocrômica (Tabela 4), discreta neutrofilia relativa e absoluta e linfopenia relativa. As plaquetas apresentaram-se dentro dos padrões de normalidade e nenhuma das células avaliadas apresentaram alterações morfológicas. Não foram encontrados hemoparasitas no esfregaço de sangue periférico.

Tabela 4: Eritrograma de cão, SRD, de oito meses de idade, com Diabetes *mellitus*, atendido no Hospital Veterinário da UFPB.

Variáveis	Valor observado	Valor de referência
Hematimetria ($\times 10^{12}/L$)	5,08	5,5 - 8,5
Hemoglobina (g/L)	104	120 - 180
Volume globular (L/L)	33,4	37 - 55
VGM (fL)	65,7	60 - 77
CHGM (g/dL)	31,1	32 - 36
Reticulócitos (%)	1,01	0,5 - 1,5
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	214	200 - 500

Tabela 5: Leucograma de cão, SRD, de oito meses de idade, com Diabetes *mellitus*, atendido no Hospital Veterinário da UFPB.

Variáveis	Valor relativo (%)	Valor de referência (%)	Valor absoluto ($\times 10^9/L$)	Valor de referência ($\times 10^9/L$)
Leucócitos			14,1	6,0 - 17,0
Mielócito		0		0
Metamielócito		0		0
N. bastonetes		0 - 3		0 - 0,3
N. segmentados	84	60 - 77	11,84	3,0 - 11,5
Linfócito	8	12 - 30	1,12	1,0 - 4,8
Monócito	5	3 - 10	0,70	0,15 - 1,35
Eosinófilo	3	2 - 10	0,42	0,1 - 1,25
Basófilo		Raros		Raros

As dosagens séricas dos exames bioquímicos foram as seguintes: concentrações aumentadas de ALT (173,5U/L), albumina (35g/L) e de proteína total (90g/L). A FA (87U/L) e a creatinina (0,75mg/dL) encontravam-se dentro dos padrões de normalidade.

Na urinálise observaram-se densidade urinária baixa (1.012), presença de cetona (+), presença de glicose (++++), e pH 5.

Parasitológico cutâneo através de raspado profundo de pele, tricograma e cultura fúngica do pelo para dermatofitose foram realizados. No parasitológico cutâneo foram encontradas espécimes de *Demodex canis*. Nos demais exames não foram observadas alterações.

Com base na anamnese, nos achados clínicos e nos exames complementares diagnosticou-se Diabetes *mellitus*.

A insulinoterapia inicial recomendada foi feita utilizando insulina NPH 100UI/ml, na dose de 0,35U/kg, por via subcutânea, BID, imediatamente após as refeições.

Foi indicada uma dieta baseada no Serviço de Nutrição Clínica da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal. A dieta foi à base de arroz (45%), peito de frango (10%), fígado bovino (5%), cenoura (13%), lentilha (10%) e vagem (13%) cozidos, acrescidos com fosfato bicálcico (0,3%), levedura de cerveja (0,6%), suplemento mineral e vitamínico (1%), sal (0,1%), óleo de soja (2%), oferecida a cada 12 horas.

Foram indicadas ainda, caminhadas diárias de 20-30 minutos, como forma de exercício físico.

Para a demodicose foi prescrito um comprimido de sarolaner 20 mg (Simparic®-Zoetis), em dose única, sendo repetido a cada 30 dias até o controle da sarna, confirmado por raspados cutâneos negativos. Além disso, para melhorar a condição da pele e pelagem, prescreveu-se xampu à base de cetozonazol a 2% e clorexidina a 0,5% (Micodine®-Syntec), para banhos a cada quatro dias, durante seis semanas. Concomitantemente, o animal recebeu também tratamento para o controle de verminose, por meio de pamoato de pirantel (144mg) associado ao praziquantel (50mg) (Antec®-Calbos), em dose única, que foi repetida após 15 dias.

Após uma semana o cão retornou para reavaliação e realização da curva glicêmica (Figura 6).

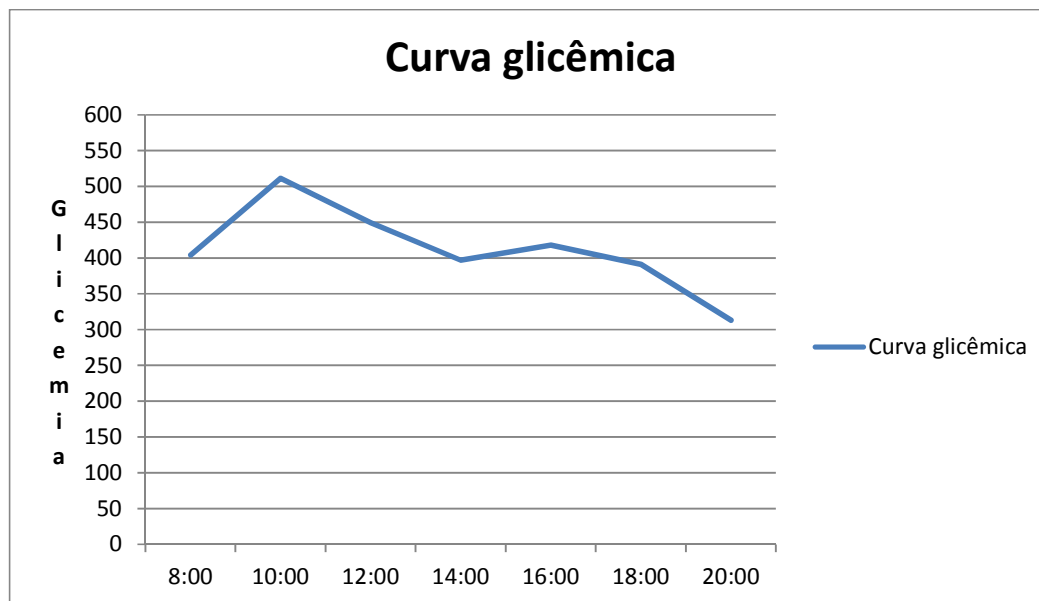


Figura 6: Primeira curva glicêmica de cão, SRD, de oito meses de idade com Diabetes mellitus, atendido no Hospital Veterinário da UFPB. A curva foi realizada após uma semana de tratamento com insulina NPH na dosagem de 0,35U/kg, SC, BID, imediatamente após as refeições. Notar que a glicemia permaneceu alta durante toda a curva.

Para a realização da curva glicêmica, a aplicação da insulina foi realizada às 8:00 horas, conjuntamente com a alimentação. A primeira aferição da glicemia ocorreu no jejum, imediatamente antes da alimentação (404mg/dL). O pico glicêmico ocorreu duas horas depois (511mg/dL), flutuando em valores altos até a última coleta, às 18:00, que foi o nadir (313mg/dL). A glicemia média foi de 411,8mg/dL.

Como o nadir foi alto e a glicemia manteve-se com valores elevados durante todo o tempo, a dose da insulina foi aumentada para 0,5U/kg, BID, até novas recomendações.

Devido às condições particulares do tutor o animal não retornou para monitoramento através da realização de nova curva glicêmica, retornando apenas 110 dias após a primeira. Nesta ocasião o animal foi reavaliado e novos exames complementares foram executados.

Nesta reavaliação, o tutor relatou que administrou todas as medicações conforme tinha sido prescrito. Referiu que o animal estava bebendo menos água e urinando menos, porém se mantinha com muito apetite. O cão aumentou de peso e, agora apresentava 7,2kg, bem como escore corporal 3.

O hemograma revelou trombocitopenia ($94 \times 10^9/L$), discreta neutrofilia e linfopenia relativa. As amostras foram negativas na pesquisa de hemoparasitas. Os exames bioquímicos apresentaram concentrações aumentadas de proteína total (73g/L). As dosagens séricas de

ALT (103U/L), albumina (29g/L), creatinina (0,97mg/dL), cálcio (12,1mg/dL) e fósforo (4,04mg/dL) encontravam-se dentro dos padrões de normalidade.

Na urinálise, os resultados obtidos foram densidade específica da urina de 1.020, pH 7,0, não havia cetonas, porém ainda havia presença de glicose (++).

O parasitológico cutâneo, feito através de raspado profundo de pele e de tricograma, foi novamente positivo para *Demodex canis*.

O animal ficou internado para a realização de mais uma curva glicêmica (Figura 7). Nesta ocasião, a curva glicêmica foi realizada a partir das 8:00 com a glicemia de 433mg/dL, porém o tutor relatou que já tinha alimentado e aplicado a insulina há algum tempo que não soube precisar. O nadir ocorreu duas horas depois (230mg/dL), e a glicemia seguiu aumentando até às 18:00, quando atingiu valor aproximado de 600mg/dL, o qual baixou duas horas após para 410mg/dL. A glicemia média foi de 401 mg/dL.



Figura 7: Curva glicêmica de cão, SRD, de oito meses de idade, com Diabetes mellitus realizada 110 dias após a primeira curva, no Hospital Veterinário da UFPB. O animal estava recebendo tratamento com insulina NPH, na dosagem de 0,5U/Kg, SC, BID, imediatamente após as refeições.

Devido a não estabilização da curva glicêmica, demonstrada pelo curto período que a glicemia se manteve abaixo de 250mg/dL, seguido pelo seu aumento até 600mg/dL, a dose da insulina NPH foi aumentada para 0,8UI/kg, BID, até novas recomendações.

A trombocitopenia associada à discreta neutrofilia e ao histórico clínico de presença de pulgas incitou a suspeita de infecção por hemoparasitoses. Dessa maneira prescreveu-se 7mg/kg de doxiciclina, BID, por 28 dias, além de 2mg/kg de ranitidina, BID, 30 minutos antes do antibiótico.

Até o momento da redação deste trabalho o tutor ainda não havia retornado com o cão para a reavaliação e realização de nova curva glicêmica.

4. DISCUSSÃO

O paciente diagnosticado com Diabetes *mellitus* tratava-se de um filhote de 8 meses de idade que teria sido resgatado com aproximadamente 45 dias de vida.

A maioria dos casos relatados de DM em cães ocorre em animais idosos, sendo a prevalência maior para fêmeas e para cães de raças de pequeno porte (MCGAVIN; ZACHARY, 2009). O pico de incidência ocorre entre sete e nove anos de idade (JOUVION *et al.*, 2006). Dessa maneira, o DM é menos comum em cães jovens, mas pode ocorrer como consequência de atrofia idiopática do pâncreas, da aplasia das ilhotas pancreáticas ou de pancreatite aguda (MCGAVIN; ZACHARY, 2009). O DM juvenil é raramente diagnosticado em cães e representa menos de 1% de todos os casos de diabetes canino (ATKINS *et al.*, 1988; MINKUS, *et al.*, 1997; JOUVION *et al.*, 2006).

Jouvion *et al.* (2006) fizeram o primeiro relato de diabetes *mellitus* juvenil em um cão de 3 meses de idade exibindo insulite linfocítica e atrofia severa das ilhotas de Langerhans, ambas associadas à perda específica de células β .

Atkins *et al.* (1988), em um estudo com 11 cães (sete machos, quatro fêmeas; 10 de raça pura e um SRD), diagnosticados com DM antes dos 6 meses de idade, avaliaram o pâncreas histologicamente, por meio de microscopia eletrônica e métodos imunocitoquímicos. Em três animais, as ilhotas não eram reconhecíveis, mas o pâncreas em dois deles continha células endócrinas dispersas detectáveis pelo uso de imunoperoxidase ou de microscopia eletrônica. Em outro grupo de quatro cães, também não haviam ilhotas identificáveis, mas o pâncreas apresentou intensa vacuolização de ductos e ácinos, além de atrofia acinar. Por fim, no último grupo de quatro animais, haviam pequenas ilhotas com tamanho diminuído. Um pâncreas apresentava número reduzido de ilhotas reconhecíveis, vacuolização hidrópica de células β atribuível à deposição de glicogênio e células endócrinas de ilhotas e não-ilhotas em proporções esperadas. Não foi possível determinar a causa, contudo, estas alterações estão relacionadas à hipoplasia endócrina das ilhotas pancreáticas.

Kang *et al.* (2008) relataram um caso de DM diagnosticado em um cão macho de 6 meses de idade, no qual o pâncreas era muito menor que o normal. Em exame histológico foi possível observar que as ilhotas pancreáticas estavam reduzidas em número e tamanho e que não havia inflamação, indicando atrofia do pâncreas, além de células acinares desorganizadas com grânulos de zimogênio reduzidos. Com esses achados, os autores sugeriram a ocorrência concomitante de DM com insuficiência pancreática exócrina.

A insuficiência pancreática exócrina não é uma condição rara em cães, entretanto, possui maior incidência na raça Pastor Alemão devido sua predisposição à atrofia pancreática exócrina. Habitualmente, é identificada em cães com menos de 13 meses de idade e, como consequência, pode haver destruição substancial das ilhotas pancreáticas podendo resultar em Diabetes *mellitus* intercorrente (MOREIRA *et al.*, 2017).

O cão do presente trabalho recebia uma dieta rica em carboidratos desde muito jovem, fato que deve ser levado em consideração, pois o fornecimento de dietas ricas em carboidratos provocam hiperinsulinemia pós-prandial, a qual pode conduzir à exaustão das células β e à glicotoxicidade (VEIGA, 2005; REUSCH *et al.*, 2010). Situações crônicas de hiperglicemia, com a concentração sérica de glicose acima de 500 mg/dl podem resultar numa insensibilidade aos mecanismos de regulação da secreção da insulina, resultando numa diminuição da taxa de secreção de insulina (JERICÓ; MARCO, 2011).

O paciente relatado apresentava um quadro de poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso, além de apresentar hiperglicemia persistente, acima do limiar renal de reabsorção de glicose, resultando em glicosúria. Apresentou ainda um princípio de cetoacidose, evidenciado pela presença de 1+ de cetonas na urinálise.

O diagnóstico do DM em cães deve ser baseado na presença de poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso e na evidência de hiperglicemia em jejum e glicosúria. A hiperglicemia diferencia o DM de doença renal primária e a glicosúria diferencia o DM de outras causas de hiperglicemia, como o hiperadrenocorticism e o estresse, comum em gatos (TESHIMA, 2010).

O cão apresentou glicosúria acentuada (+++++) e discreta cetonúria (+), entretanto, a densidade urinária encontrada foi abaixo de 1.025. As anormalidades comumente encontradas na urinálise de cães diabéticos são densidade urinária acima de 1.025, glicosúria, cetonúria variável, proteinúria e bacteriúria (NELSON, 2004; REUSCH *et al.*, 2010).

De acordo com Nelson (2004b), apesar da polidipsia e poliúria, a densidade urinária normalmente está acima de 1.025 porque a presença de glicose na urina a aumenta. A densidade urinária abaixo de 1.020, combinada com glicosúria (+++++) sugere um distúrbio poliúrico e polidipsico concomitante, possivelmente hiperadrenocorticism.

A presença de cetonúria variável em animal diabético estabelece o diagnóstico de cetoacidose diabética (CAD), porém o período entre o surgimento dos primeiros sinais clínicos de DM e o desenvolvimento de CAD é variável, entre poucos dias e 6 meses (NELSON; COUTO, 2006).

Foram visualizadas áreas alopécicas em face, pescoço, dorso e membros, hiperpigmentação, pústulas, colaretes epidérmicos e comedões em região abdominal.

A presença de alterações dermatológicas é comum no cão diabético, pois possuem a imunidade mediada por células anormal, deixando-os susceptíveis a infecções (PATERSON, 2010). Segundo Arias & Jericó (1997), O DM é considerado uma endocrinopatia de parcos reflexos tegumentares, com exceção dos casos relacionados à imunossupressão e ao metabolismo de proteínas e lipídeos inadequados.

As lesões cutâneas associadas ao diabetes em cães são casos de piodermite, síndrome seborréica, adelgaçamento da pele, alopecia em graus variáveis, demodicose e xantomatose (ARIAS; JERICÓ, 1997). Além dessas, Paterson (2010) ainda relata infecções por leveduras, como *Malassezia* spp e *Candida* spp. Contudo, devido às alterações ocorridas na Diabetes mellitus mimetizarem outras endocrinopatias se faz necessário a realização de provas de avaliação endócrina, principalmente da função adrenal, dada a semelhança com sinais clínicos de hiperadrenocorticism (ARIAS; JERICÓ, 1997).

Como demonstrado, o paciente apresentava catarata bilateral. A formação de catarata é uma das alterações mais comuns nos cães com DM, ocorrendo em pelo menos 70% dos cães com diabetes espontânea, porém é rara nos gatos. A causa da catarata no cão diabético está relacionada ao metabolismo da glicose no interior do cristalino, que normalmente ocorre pela via da glicólise anaeróbia em suas fibras. O aumento de glicose sobrecarrega essa via, e o excesso é desviado para a via do sorbitol, um álcool hidrofílico que, ao acumular-se provoca grande influxo de água para o interior do cristalino, levando à tumefação, ruptura das fibras e ao desenvolvimento da catarata (NELSON, 2004a; MCGAVIN; ZACHARY, 2009). McGavin & Zachary (2009) ainda apontam para algum tipo de dano oxidativo no interior do cristalino, além do dano osmótico induzido pelo sorbitol, baseado no aumento de agentes oxidantes.

Até o presente momento não há medicação tópica, sistêmica ou intraocular que impeça a progressão da catarata ou induza à absorção da lente. O tratamento é feito através da remoção cirúrgica quando se verifica a integridade da retina e nervo ótico por meio de eletrorretinografia (LOPES *et al.*, 2016).

Os achados no leucograma como neutrofilia e linfopenia, mesmo que discretos, e eosinófilos próximos ao limite inferior de referência, sugerem um início de leucograma de estresse de comum ocorrência no DM (BEHREND *et al.*, 2018), mas também no hiperadrenocorticism.

O estresse causado pelas alterações fisiológicas do DM provoca um estímulo nervoso que chega ao hipotálamo, provocando a liberação do hormônio liberador de corticotropina (CRH). O CRH atua sobre a adenohipófise estimulando a produção e secreção do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) que irá, através da circulação sanguínea, atingir o córtex adrenal e estimular a secreção de glicocorticóides, principalmente cortisol (LAURINO, 2009).

Um aumento na concentração sérica de glicocorticóides produz liberação de neutrófilos maduros para a circulação, diminuição da marginação endotelial dos neutrófilos e migração dos neutrófilos para os tecidos, resultando no aumento temporário de neutrófilos. Além disso, ocorre um decréscimo no número de eosinófilos circulantes que parece estar associado ao sequestro e inibição da liberação de eosinófilos pela medula óssea. A diminuição do número de linfócitos na circulação pode ocorrer pela sua redistribuição, embora, no hiperadrenocortismo a queda dos números de linfócitos pareça ser decorrente de linfólise (SILVA *et al.*, 2008).

O animal apresentava hepatomegalia e sensibilidade abdominal à palpação, além de a atividade da ALT ter se mostrado aumentada. Segundo Nelson e Couto (2006), a lipidose hepática induzida por diabetes pode causar hepatomegalia. Ainda, as atividades séricas de alanina aminotransferase (ALT) e da fosfatase alcalina (FA) geralmente estão aumentadas em decorrência da lipidose hepática (FARIA, 2007; REUSCH *et al.*, 2010).

O paciente apresentou hiperproteinemia que, segundo Scott & Stockham (2011), tem como causas principais a desidratação e processos inflamatórios, o que pode justificar o caso já que o animal apresentava desidratação de 6% e um quadro inflamatório da pele ocasionado pela democidiose e dermatite superficial bacteriana, evidenciada pela presença de pústulas e colaretas epidérmicas (ROSSER JR, 2004).

Foi prescrito insulina NPH em uma dose de 0,35 UI/Kg, por via subcutânea, BID, imediatamente após o cão ter se alimentado, associada a uma dieta natural rica em fibras, com o objetivo de controlar a glicemia. Como o controle não foi observado e o nadir estava elevado na primeira curva glicêmica, optou-se por aumentar a dose de insulina. De acordo com Behrend *et al.* (2018), se o nadir permanecer acima de 150mg/dL e os sinais clínicos estiverem presentes deve-se aumentar a dose de 10 a 25% em cães, dependendo do tamanho do paciente e do grau de hiperglicemia.

Assim, aumentando em 25%, a dose deveria ser de 0,44UI/Kg, porém decidiu-se aumentar para 0,5UI/kg, tendo-se em vista a alto grau de hiperglicemia e o agravamento dos sinais clínicos, orientando o tutor para possíveis sinais de hipoglicemia e sua imediata

correção e, recomendado ainda, o retorno com 15 dias para nova avaliação. Contudo o tutor só retornou com o paciente 110 dias depois, apresentando melhora clínica considerável, o peso e o escore corporal aumentaram, as alterações bioquímicas foram corrigidas e já não havia cetonúria. A glicosúria reduziu para 2+ e a densidade subiu para 1.020. Houve diminuição da poliúria, polidipsia, mas a polifagia permanecia. Ainda, houve remissão da anemia, porém o leucograma ainda sugeria estresse.

Deve-se levar em consideração que como o animal aumentou de peso, a dose diminuiu para 0,41UI/Kg, podendo ter sido a causa da não estabilização da curva glicêmica.

O clínico optou por aumentar a dose para 0,8 UI/Kg. Nelson (2004a) sugere que se a insulina não estiver sendo eficaz em baixar as concentrações sanguíneas de glicose, deve-se considerar a possibilidade da dose estar baixa para aquele paciente.

O cão permanece em tratamento aguardando para novo monitoramento. Contudo, acredita-se na possibilidade da ocorrência concomitante de hiperadrenocorticism, baseado, principalmente, na densidade urinária baixa, mesmo diante da presença de acentuada glicosúria. Acresce-se ainda, a dificuldade de redução da glicemia para níveis inferiores ao limiar de reabsorção renal de glicose, que pode estar relacionado à resistência insulínica provocada por concentrações séricas aumentadas de glicocorticóides. Segundo Pöppl (2013), resistência à insulina é caracterizada por valores glicêmicos extremamente aumentados e pode está ocorrendo devido a doenças intercorrentes. Desse modo, sugere-se que sejam realizados exames para avaliar função das glândulas adrenais a fim de descartar o hiperadrenocorticism concomitante.

5. CONCLUSÃO

A ocorrência de DM em animais jovens é rara, sendo importante o diagnóstico precoce nestes animais, visto que podem ocorrer agravos irreversíveis, que comprometam a terapêutica e a qualidade de vida do paciente. No referido caso o animal teve melhora significativa após tratamento, porém ainda não houve estabilização da curva glicêmica, sendo necessário, ainda, correção na terapia e investigação de possíveis fatores que alterem a resposta à insulina.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, L.M.B.; BRITO, M.M.S.; CRUZ, T.R.P. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: Novas Opções. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 44, n. 16, Dez., 2000
- ARIAS, M.V.B.; JERICÓ, M.M.. Diabetes *mellitus* associated with dermatopathy in a dog: case report. **Ciência Rural**, v. 27, n. 4, p. 675-679, 1997.
- ATKINS, C. E. *et al.* Morphologic and immunocytochemical study of young dogs with diabetes *mellitus* associated with pancreatic islet hypoplasia. **American journal of veterinary research**, v. 49, n. 9, p. 1577-1581, 1988.
- BEHREND E. *et al.*. AAHA Diabetes management guidelines for dogs and cats. **J. Amer. An. Hosp. Assoc.** v. 54, Jan/Fev., 2018.
- BELTRAME, C. O. *et al.* Hemoglobina Glicada e frutossamina em cães com diabetes *mellitus*. **Ciência Animal Brasileira**, v. 16, n. 4, p. 548-552, 2015.
- BUCHAIM, V.M.R.; BETTINI, C.M. Eficácia da Insulina Glargina no Tratamento da Diabetes *Mellitus* Tipo I em Cães. **V Mostra interna de trabalhos de iniciação científica. CESUMAR – Centro Universitário de Maringá Maringá – Paraná.** 2010
- CAMPOS, C.F; *et al.* **Transient bilateral** Diabetic cataracts in a brazilian terrier puppy. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.35, n.3, p.709-712, mai-jun, 2005
- CARCIOFI, A.C. **Fontes** de proteína e carboidratos para cães e gatos. **Revista Brasileira de Zootecnia**. Vol 37, p 28-41, 2008
- CHACRA, A. R. Efeito fisiológico das incretinas. **Johns Hopkins advanced studies in medicine**, v. 6, n. 7B, p. 613-17, 2006
- CRIVELLENTI, L. Z.; BORIN-CRIVELLENTI, S. **Casos de rotina em medicina Veterinária de Pequenos Animais**. MedVet, São Paulo, 2012
- DA SILVA JÚNIOR, J. W. *et al.* Digestibilidade de dietas com diferentes fontes de carboidratos e sua influência na glicemia e insulinemia de cães. **Ciênc. agrotec.**, v. 29, n. 2, 2005.
- DE FARIA, Priscilla Fernandes. Diabetes *mellitus* em cães. **Acta veterinária brasílica**, v. 1, n. 1, p. 8-22, 2007.
- FALL, T. *et al.* Diabetes *mellitus* in elkhounds is associated with diestrus and pregnancy. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 24, n. 6, p. 1322-1328, 2010.
- FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 3ed. Missouri: Saunders, 2004.

JERICÓ, M. M. J.; MARCO, V. Insulina e hipoglicemiantes orais. In H. S. SPINOSA, S.L. GÓRNIAC & M. M. BERNARDI (Eds.), **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 376-384, 2011

JOUVION, G. *et al.* Lymphocytic insulinitis in a juvenile dog with diabetes *mellitus*. **Endocrine pathology**, v. 17, n. 3, p. 283-290, 2006.

KANG, Ji-Houn *et al.* Juvenile diabetes *mellitus* accompanied by exocrine pancreatic insufficiency in a dog. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 70, n. 12, p. 1337-1340, 2008.

LAURINO, Felipe. **Alterações hematológicas em cães e gatos sob estresse**. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, 2009.

LOPES, Danielle Cristina Sampaio *et al.* Catarata diabetogênica em cão jovem—Relato de Caso. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 10, n. 4, p. 742-753, 2016.

MAIOCHI, A. M.; MACHADO, D. C.; DAINEZE, V. H.; ROMÃO, F. G.. Diabetes *Mellitus* em cães e gatos: Revisão de literatura. **Alm. Med. Vet. Zoo**. v. 1, n. 2, p. 1-8, 2015.

MARTIN, P. A.; CRUMP, M. H. The Endocrine Pancreas. In: PINEDA, M. H.; DOOLEY, M. P. **McDonald's veterinary endocrinology and reproduction**, ed 5, Ames, Iowa, 2003.

MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da patologia em veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

MINKUS, G. *et al.* Ductuloendocrine cell proliferation in the pancreas of two young dogs with diabetes *mellitus*. **Veterinary pathology**, v. 34, n. 2, p. 164-167, 1997.

MOREIRA, T. A.; GUNDIM, L. F.; MEDEIROS, A. A.. Patologias pancreáticas em cães: revisão de literatura. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 20, n. 2, 2017.

NELSON, R. W. Diabete Melito. In: Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**, 5.ed, v 2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004a. p. 1516-1539

NELSON, R. W. Canine Diabetes *Mellitus*. In: Mooney, Carmel T., and Mark E. Peterson. **BSAVA manual of canine and feline endocrinology**. British Small Animal Veterinary Association, 2004b. P. 112-128

NELSON, R. W. *et al.* Field safety and efficacy of protamine zinc recombinant human insulin for treatment of diabetes *mellitus* in cats. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 23, n. 4, p. 787-793, 2009.

NELSON, R. W.; COUTO, C.G. **Manual de medicina interna de pequenos animais**. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006 .

PATERSON, SUE. **Manual de doenças da pele do cão e do gato**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010

PÖPPL, A. G.; GONZÁLEZ, F. H D. Aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais da diabetes *mellitus* em cães. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 33, n. 1, 2005.

PÖPPL, A.G. *et al.* Avaliação clínico-laboratorial de uma preparação de insulina suína lenta no controle de cães diabéticos. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 34, n. 2, 2006.

PÖPPL, A. G. **Estudos clínicos sobre os fatores de risco e a resistência à insulina na diabetes mellitus em cães**. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. Porto Alegre, RS, 2013.

RAND, Jacquie S. *et al.* Canine and feline diabetes *mellitus*: nature or nurture?. **The Journal of Nutrition**, v. 134, n. 8, p. 2072-2080, 2004.

REUSCH, C. E.; ROBBEN, J. H.; KOOISTRA, H. S. Endocrine pâncreas. In. RIJNBERK, Ad; KOOISTRA, Hans S. (Ed.). **Clinical endocrinology of dogs and cats: an illustrated text**. Schlütersche, 2010. p. 155-180.

RIJNBERK, Ad; KOOISTRA, H. S. (Ed.). **Clinical endocrinology of dogs and cats: an illustrated text**. Schlütersche, 2010.

ROSSER JR, E. J. Pustúlas e Pápulas. In Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**, 5.ed., v. 1. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 44-48

SANTOS, Filipe Alves. **Diabetes Mellitus em cães e gatos: estudo retrospectivo de 35 casos clínicos**. Tese de Doutorado. Universidade Técnica de Lisboa. Faculdade de Medicina Veterinária, 2012

SCOTT, M. A.; STOCKHAM, S. L. **Fundamentos de patologia clínica veterinária** – Rio De Janeiro, 2011

SILVA, R., ALMEIDA JÚNIOR, G. S., CURY, J. R. M., AMARAL, R. A., LOCATELLI, L., & MATIAS, V. Leucograma de estresse. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**. Ano VI. n 11. 2008

SQUIRES, E. James. **Applied animal endocrinology**. CABI, 2003.

TESHIMA, Eliana. **Efeito da fonte de amido e do manejo alimentar no controle da glicemia em cães com diabete mellitus naturalmente adquirida**. Tese apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP. Jaboticabal, São Paulo. 2010.

VEIGA, A. **Obesidade e Diabetes Mellitus em pequenos animais**. In: González, F.H.D., Santos, A.P. (eds.): Anais do II Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Suldo Brasil. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. pp.82-91, 2005